

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIANA LEITE MEDEIROS

Análise química preliminar de extratos de *Caulerpa mexicana*, *Bryopsis pennata*, *Bryothamion triquetrum*, *Hypnea musciformes* e *Ircina felix* e avaliação das atividades antifúngica e antibacteriana

João Pessoa
2014

MARIANA LEITE MEDEIROS

Análise química preliminar de extratos de *Caulerpa mexicana*, *Bryopsis pennata*, *Bryothamion triquetrum*, *Hypnea musciformes* e *Ircina felix* e avaliação das atividades antifúngica e antibacteriana

Trabalho apresentado à banca examinadora para obtenção do título de farmacêutico pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba

Orientadora: Prof. Dra. Bárbara Viviana de Oliveira Santos

João Pessoa
2014

M488a *Medeiros, Mariana Leite.*

Análise química preliminar de extratos de caulerpa mexicana, bryopsis pennata, bryothamnion triquetrum, hypnea musciformes e ircina felix e avaliação das atividades antifúngica e antibacteriana / Mariana Leite Medeiros. -- João Pessoa: [s.n.], 2013.

64f.: il. -

Orientadora: Bárbara Viviana de Oliveira Santos.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

MARIANA LEITE MEDEIROS

ANÁLISE QUÍMICA PRELIMINAR DE PRODUTOS MARINHOS DO
LITORAL PARAIBANO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTIFÚNGICA E ANTIBACTERIANA: *Caulerpa*, *Bryopsis*,
Bryothamnion, *Hypnea* e *Ircinia*.

Banca examinadora

Prof. Dra. Bárbara Viviana de Oliveira Santos (orientadora)
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Davi Antas e Silva
Universidade Federal da Paraíba

João Pessoa
2014

Aos meus Pais

Dedico este trabalho a meus pais,
Jailma Correia Leite e Ozailton dos Santos
Medeiros, meus tesouros. Com vocês
compartilho todas as minhas vitórias e
realizações.

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha fortaleza. Sou grata por tudo que Ele colocou em minha vida. Por minha saúde, por todas as bênçãos que o Senhor me concedeu, pelo privilégio que muitos não tiveram de fazer suas próprias escolhas. Sou grata por Deus se fazer presente em todas as horas do meu dia e peço que sua luz nunca pare de brilhar sobre minha vida. Sem o amparo de Deus eu não poderia realizar coisa alguma em minha vida, inclusive este trabalho.

A minha mãe, Jailma Correia Leite, minha âncora. O apoio de meus dias, o incentivo maior que nunca me deixa desistir. Obrigada pelo exemplo de amor, respeito, confiança, fé, que me faz sempre querer ser uma pessoa melhor. O exemplo de pessoa a ser seguido. Agradeço pelo lar que foi construído ao meu redor, que sem ele eu não teria como concluir esta etapa tão prazerosa e desgastante. Para você mãe, todo amor que eu puder te dar.

Ao meu pai, Ozailton dos Santos Medeiros, meu escudo. Obrigada por se esforçar tanto para ser o melhor pai, o mais amigo, mais companheiro, conselheiro e muitas vezes vidente. Todas as conversas que tivemos e tudo o que você me ensinou eu tento refletir nas minhas ações como ser humano, melhor pai eu não poderia ter. Obrigada pela família que você me deu, pelo esforço que fez e pelas renúncias, para que eu pudesse chegar até aqui. Admiro-te por tudo que você é e pelo que você teve que fazer para chegar até aqui. Meu respeito e admiração são destinados a você.

Aos meus irmãos, Mateus e Miguel, meus melhores amigos. Com eles aprendi a dividir, a amar o próximo, a respeitar as pessoas em sua individualidade, a ser um ser humano mais feliz. Irmãos é quem nós levamos durante todos os dias das nossas vidas como as pessoas em quem podemos confiar de olhos fechados. Obrigada por tanto amor, alegria, tranquilidade que vocês me passam e que sem isso eu não conseguiria concluir este trabalho.

A minha família, meu porto seguro. Obrigada pelo apoio em todas as horas, pelo carinho, respeito que nunca faltaram entre nós. Meus avós, que são o sinônimo de amor e carinho, que sempre estão dispostos a dar sem pedir nada em troca, eu agradeço por tudo o que me ensinaram e me mostraram da vida. Minhas tias e segundas mães, que sempre tiveram do meu lado, me apoiando, ajudando, criticando, obrigada por tudo que vocês me ensinaram, por tudo que representam para mim e por todo amor que nunca deixaram faltar e meus tios obrigada pelo carinho, cuidado e momentos tão felizes compartilhados e aos meus primos, meus amigos e irmãos por quem eu nutro um amor ímpar, em especial eu agradeço a Pedro Henrique, que me ajudou diretamente nos ajustes finais deste trabalho.

Aos meus amigos, meus anjos. Toda nossa caminhada é dividida com pessoas que se juntam a ela para nos socorrer quando mais precisamos, para dividir alegrias, angústias, preocupações e vitórias. Meus amigos que mesmo longe me faziam sentir uma pessoa especial e querida me ajudaram a vencer a saudade de casa, a me acalmar quando precisava ter calma, que me acolheram em tantos momentos, obrigada por me fazerem sorrir quando eu mais precisei vocês são parte de quem eu sou. Muito obrigada pela companhia, no caso de alguns durante toda minha vida e outros que se juntaram no meio da caminhada.

Aos amigos que fiz durante a minha caminhada na universidade, a essas pessoas e em especial Kaio Lopes e Igor Sales, por dividirem comigo as dificuldades e alegrias durante esses anos, por me ajudar quando eu não sabia a quem recorrer, vocês foram vitais para este trabalho que em momentos pegaram na minha mão e me ajudaram diretamente, obrigada por serem meus companheiros.

A minha família do EJC, que me traz para perto de Deus, sempre que eu mais preciso, nos momentos de mais aflição eu sei que no mundo existem pessoas dispostas a estender seu amor ao próximo e nos momentos mais felizes em Cristo, sei que minha alegria é compartilhada ao lado deles. Laris, obrigada por me socorrer e por ser essa alma tão gentil com todos.

A Diogo Rafael, a pessoa que sempre, em todos os momentos foi meu amigo, companheiro, incentivador, que nunca me deu um não, nunca se negou a me ajudar, que não media esforços para que tudo desse certo, desde livros indicados, até referências pesquisadas ele me ajudou a compor esse trabalho. Obrigada por dividir comigo tantas aflições e alegrias durante esse tempo, eu sei reconhecer as pessoas importantes da minha vida mesmo que elas não se façam mais tão constantes em meus dias.

A minha orientadora, Prof. Dra. Bárbara Viviana, que me recebeu há muito tempo atrás, desde a iniciação científica, para me ensinar, orientar e mostrar a ciência de maneira ética e construtiva. Obrigada pelos anos de compreensão, dedicação e amizade que a senhora me ofereceu e por todos os conselhos que me deu, aprendi muito durante esses anos e espero poder passar um pouco do que aprendi durante nossa convivência. Esse trabalho foi fruto de quatro anos de trabalho conjunto e eu agradeço por ter tornado isso possível.

A Daysianne Pereira, minha também “orientadora”, a pessoa que me acompanhou durante toda vida científica e que hoje eu considero como amiga. Obrigada pela paciência, pela dedicação, pelo exemplo de profissional que você representa na minha vida, pelo esforço que você fez para que todos os trabalhos pudessem ser realizados, espero poder realizar ainda grandes coisas junto a você, foi um privilégio ter lhe acompanhado durante todo seu doutorado, aprendi muito nesses anos de convívio. Obrigada por ter feito mais do que eu poderia esperar e por esse trabalho em especial.

A Prof. Dra. Edeltrudes Lima, que gentilmente aceitou meu pedido de realizar os testes em seu laboratório e que tão rapidamente me entregou os resultados aqui apresentados, sem ela esse trabalho não teria sido realizado.

Ao técnico Nonato, que sem ele nenhuma parte química teria sido feita, que sem ele o nosso laboratório não anda, obrigada por me receber e me ajudar a realizar todos os testes e análises realizados para esse trabalho.

A todos os meus professores e técnicos de laboratório que com eles tanto aprendi. Obrigada pela dedicação no ensino, pelas lições que eu carrego para sempre comigo. A esses professores que se equilibram na corda bamba para colocar na nossa vida os fundamentos necessários para sermos bons profissionais, éticos e responsáveis no cumprimento do nosso dever. Sem vocês, nós jovens farmacêuticos nada seríamos. Muito obrigada e ainda mais, pelo tempo dedicado a nossa formação.

A Universidade Federal da Paraíba, por ter me recebido durante cinco anos, que me preparou, formou e investiu na minha formação. Obrigada por ter me dado a oportunidade de vislumbrar um horizonte maior.

A todos que fizeram parte da minha vida acadêmica, direta ou indiretamente e que contribuíram de forma significativa para a realização deste trabalho.

RESUMO

Os produtos de origem marinha são hoje a fonte de estudo de vários grupos de pesquisa, visto que eles são fonte de metabólitos secundários com um amplo potencial biológico para o desenvolvimento de fármacos. As algas *Caulerpa mexicana*, *Bryopsis pennata*, *Hypnea musciformes*, *Bryothamnion triquetrum* e a esponja *Ircina felix*, são exemplos de espécies encontradas no litoral paraibano e que despertaram interesse por diversos efeitos biológicos. *Caulerpa mexicana* é uma alga verde da família Caulerpaceae, a alga *Bryopsis pennata* é também uma alga verde e pertence a família Bryopsidaceae, *Hypnea musciformes* é uma alga vermelha que integra a família Cystocloniaceae, bem como a alga vermelha *Bryothamnion triquetrum* pertence a família Rhodomelaceae, já a esponja marinha *Ircina felix* faz parte da família Ircinidae. Objetivando-se ampliar o conhecimento a cerca das espécies marinhas que compõem a flora e a fauna paraibana e diante do seu potencial, foi analisada a presença dos principais metabólitos secundários e avaliamos o perfil antifúngico e antibacteriano dos extratos brutos destas espécies. As análises químicas forneceram informações relevantes a cerca da presença de metabólitos secundários nas algas e esponja analisados. Os resultados obtidos na realização do screening condizem com os dados analisados durante a revisão bibliográfica previamente realizada. Quando analisados em relação às atividades antifúngica e antibacteriana os extratos de *B. triquetrum* e *Ircinia felix* apresentaram atividade bastante satisfatória.

Palavras chave:

Produtos marinhos, metabólitos secundários, atividades antifúngica e antibacteriana.

ABSTRACT

The products from marine origin are today the source of study in many research groups, because they can lead to secondary metabolites with a large biological potential for the drug development. The algae *Caulerpa mexicana*, *Bryopsis pennata*, *Hypnea musciformes*, *Bryothamnion triquetrum*, and the sponge *Ircina felix* are species found in Paraíba's coast that aroused interest by diverse biological effects. The *Caulerpa mexicana* is a green seaweed from the Caulerpaceae family, *Bryopsis pennata* it is also a green seaweed belonging Bryopsidaceae family; *Hypnea musciformes* is a red seaweed incorporating Cystocloniaceae family as well as the red seaweed *Bryothamnion triquetrum* belonging Rhodomelaceae family. The marine sponge *Ircina felix*, is part of Ircinidae family. Aiming to increase the knowledge about marine breeds composing the fauna and flora of Paraíba and also its potential, we have analyzed the presence of their main secondary metabolites and also evaluated the antifungal and antibacterial profile of crude extracts of these species. The chemical analysis provided relevant information about secondary metabolites in algae and sponges analyzed. The results of the screening were consistent with the data analyzed in the bibliographic review previously fulfilled. When observed in relation to antifungal and antibacterial activities the extracts of *B. triquetrum* and *Ircinia felix* showed satisfactory activity.

Keywords:

Marine products, secondary metabolites, antifungal and antibacterian activities

Sumário

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 17 |
| 2.1 PRODUTOS NATURAIS MARINHOS | 17 |
| 2.2 ALGAS MARINHAS | 20 |
| 2.2.1 Subdivisões das algas | 21 |
| 2.3 ESPONJAS | 34 |
| 3. OBJETIVOS | 40 |
| 3.1 OBJETIVOS GERAIS | 40 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 40 |
| 4. METODOLOGIA..... | 41 |
| 4.1 LOCAIS DE TRABALHO..... | 41 |
| 4.2 COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL | 41 |
| 4.3 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS | 41 |
| 4.4 SCREENING QUÍMICO | 42 |
| 4.5 ESTUDOS DAS ATIVIDADES ANTIFÚNGICA E ANTIBACTERIANA DOS EXTRATOS..... | 43 |
| 4.5.1 Antimicrobianos Sintéticos..... | 43 |
| 4.5.2 Microrganismos..... | 43 |
| 4.5.3 Meios de Cultura..... | 44 |
| 4.5.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) | 44 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 45 |
| 5.1 SCREENING QUÍMICO | 45 |
| 5.1.1 Screening fitoquímico de <i>Caulerpa mexicana</i> | 45 |
| 5.1.2 Screening fitoquímico de <i>Bryopsis pennata</i> | 45 |
| 5.1.3 Screening fitoquímico de <i>Hypnea musciformes</i> | 46 |
| 5.1.4 Screening fitoquímico de <i>Bryothamnion triquetrum</i> | 46 |
| 5.1.5 Screening químico de <i>Ircinia felix</i> | 47 |
| 5.2 ESTUDOS DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA E ANTIBACTERIANA | 47 |
| 6. CONCLUSÕES | |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 50 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1: Quantidade de novos produtos naturais marinhos isolados recentemente | 19 |
| Figura 2: Foto ilustrativa de <i>Caulerpa mexicana</i> Sonder ex Kützi | 23 |
| Figura 3: Foto ilustrativa de <i>Bryopsis pennata</i> | 27 |
| Figura 4: Foto ilustrativa de <i>Hypnea musciformis</i> (www.algaebase.org) | 30 |
| Figura 5: Foto ilustrativa de <i>Bryothamnion triquetrum</i> | 33 |
| Figura 6: Foto ilustrativa de <i>Ircinia felix</i> | 37 |

Lista de Quadros

| | |
|---|----|
| Quadro 1: Classificação Taxonômica do gênero <i>Caulerpa</i> (www.algaebase.org)..... | 23 |
| Quadro 2: Principais substâncias isoladas do gênero <i>Caulerpa</i> | 24 |
| Quadro 3: Classificação Taxonômica do gênero <i>Bryopsis</i> (www.algaebase.org) | 27 |
| Quadro 4: Principais estruturas isoladas de <i>Bryopsis</i> | 28 |
| Quadro 5: Classificação Taxonômica de <i>Hypnea</i> (www.algaebase.org) | 30 |
| Quadro 6: Principais constituintes isolados de <i>Hypnea</i> | 31 |
| Quadro 7: Classificação Taxonômica de <i>Bryotamniom</i> (www.algaebase.org) | 33 |
| Quadro 8: Classificação taxonômica de <i>Ircinia</i> | 38 |
| Quadro 9: Principais constituintes isolados de <i>Ircinia</i> | 38 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de <i>Caulerpa mexicana</i> | 45 |
| Tabela 2: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de <i>Bryopsis pennata</i> | 46 |
| Tabela 3: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de <i>Hypnea musciformes</i> | 46 |
| Tabela 4: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de <i>Bryothamnion triquetrum</i> | 47 |
| Tabela 5: Análise química preliminar no extrato etanólico bruto de <i>Ircinia felix</i> | 47 |
| Tabela 6: Concentração inibitória mínima- CIM ($\mu\text{g/mL}$) dos extratos testados sobre leveduras e bactérias, pela técnica de microdiluição. | 48 |

1. INTRODUÇÃO

O homem sempre se sentiu atraído pelos recursos oferecidos pela natureza, para sua alimentação e manutenção, como também, por esta ser sua principal fonte de inspiração e aprendizado. Todos os desafios e barreiras impostos pela natureza trouxeram ao homem o atual estágio de desenvolvimento em que ele se encontra (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). Desta forma é essencial que busquemos a cada dia, novos recursos e fontes que colaborem para nossa evolução, utilizando para tanto as inúmeras ferramentas disponibilizadas pela natureza, de uma maneira sustentável e consciente (PUPO; GALLO; VIEIRA, 2007).

Os produtos de origem natural, tais como, plantas, microrganismos e organismos marinhos são amplamente utilizados como fontes de substâncias biologicamente ativas, usados na descoberta de novos fármacos (BARREIRO; BOLZANI, 2009). Usando, copiando ou modificando as moléculas sintetizadas pelos seres vivos, a química e a ciência de um modo geral utilizam esses produtos como fonte de inspiração, em diversas áreas, entre elas na produção de fármacos (COSTA-LOTUFO; WILKE; JIMENEZ, 2009).

A maioria das substâncias químicas conhecidas é proveniente da natureza. Os metabólitos secundários de plantas e de organismos marinhos possuem uma infinidade de combinações em suas micromoléculas, o que se torna impossível de ser substituído por métodos laboratoriais. Esse fato se torna explicado pelos milhares de anos que a natureza levou em sua evolução, tendo que se adaptar as mais diferentes condições climáticas, de poluição e lutando contra a presença de predadores e invasores (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

O Brasil, com todos os seus recursos naturais, seu imenso litoral, a grandeza de sua flora e fauna e, sendo o detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, não pode abdicar de sua vocação para os produtos naturais (PINTO et., al 2002), logo, uma das áreas de maior tradição em pesquisa científica no Brasil é a que se refere aos produtos naturais, devido a fatores históricos e principalmente a sua imensa biodiversidade. O isolamento e a identificação de moléculas, juntamente com os testes biológicos associados e estudos quimiotaxonômicos são os principais focos dessas pesquisas (PUPO; GALLO; VIEIRA, 2007).

Dentro das classes de produtos naturais, utilizados nessas pesquisas destacam-se os produtos naturais de origem marinha, sendo essa uma fonte de

pesquisa que traz resultados inovadores e promissores (MARINHO-SORIANO et al., 2011). Esses organismos sintetizam metabólitos secundários com um amplo potencial biológico, principalmente os representantes de mares tropicais e subtropicais.

No Brasil, as pesquisas relacionadas às ciências básicas que lidam com a identificação e caracterização de biomoléculas com potencial terapêutico, em especial a química e a farmacologia, são pródigas em suprir o arsenal científico especializado com trabalhos de elevado nível científico (COSTA-LOTUFO et al., 2010). Sendo assim é necessário que se intensifique os estudos a cerca dos produtos marinhos, visto que muito pouco é conhecido a respeito dos mesmos, quando comparada a vasta diversidade e a capacidade impactante de resultados inéditos que esses organismos produzem.

Dessa forma os testes para avaliar a atividade antifúngica e antibacteriana com produtos naturais são muito importantes, visto que é necessário se ter no arsenal farmacoterapêutico novos fármacos capazes de combater de forma segura e eficaz estes patógenos, que rapidamente desenvolvem resistência na terapia antifúngica e antibacteriana (MACHADO et al., 2010).

Visto a importância destes produtos como fonte da riqueza da nossa flora e fauna marinhas e abundância no litoral paraibano optou-se por realizar uma triagem química e avaliação antimicrobiana e antifúngica de quatro espécies de macroalgas: *Caulerpa mexicana* e *Bryopsis pennata* (algas verdes), *Hypnea musciformis*, *Bryothamnion triquetrum* (algas vermelhas), e a esponja *Ircinia felix*.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 PRODUTOS NATURAIS MARINHOS

Os oceanos cobrem 70,8 % da superfície terrestre (FELICIO; OLIVEIRA; DEBONSI, 2012) e são habitados por cerca de 200.000 espécies de plantas e invertebrados marinhos e milhões de microrganismos, além das plantas, esponjas, octocorais, ascídeas e briozoários que são organismos sésseis quando adultos e se desenvolvem em condições adversas quando comparados aos terrestres. A evolução e sobrevivência destas espécies resultaram em organismos que produzem substâncias únicas com funções ecológicas diversas (PINTO, 2002).

Estima-se que a profundidade média dos oceanos seja de aproximadamente 3.700m, o que confere a essa comunidade gigantesca uma complexa e eficiente conectividade entre os organismos presentes em um mesmo ambiente. O ecossistema marinho representa 95% da biosfera e dos 31 filos animais conhecidos, 12 são exclusivamente marinhos e nunca foram encontrados além dos oceanos (FELICIO; OLIVEIRA; DEBONSI, 2012), abrigando a maioria dos grupos de organismos vivos, incluindo representantes de 34 dentre os 36 filos descritos. Dessa forma é no ecossistema marinho que se encontra a maior biodiversidade filética, possuindo um potencial biotecnológico associado praticamente ilimitado (COSTA-LOTUFO; WILKE; JIMENEZ, 2009).

Até relativamente pouco tempo, meados dos anos 50, esse ecossistema foi pouco explorado, devido ao difícil acesso às profundidades. Na década de 70, com o avanço das técnicas e o advento dos equipamentos seguros de mergulho, algas e invertebrados marinhos puderam dar início às suas histórias nas bancadas dos laboratórios de química e farmacologia. Pelos 20 anos que se seguiram os estudos com produtos marinhos, respondeu com uma quantidade imensa de moléculas peculiares, trazendo estruturas complexas, desconhecidas e com um potencial biológico atrelado nunca antes visto (COSTA-LOTUFO; WILKE; JIMENEZ, 2009).

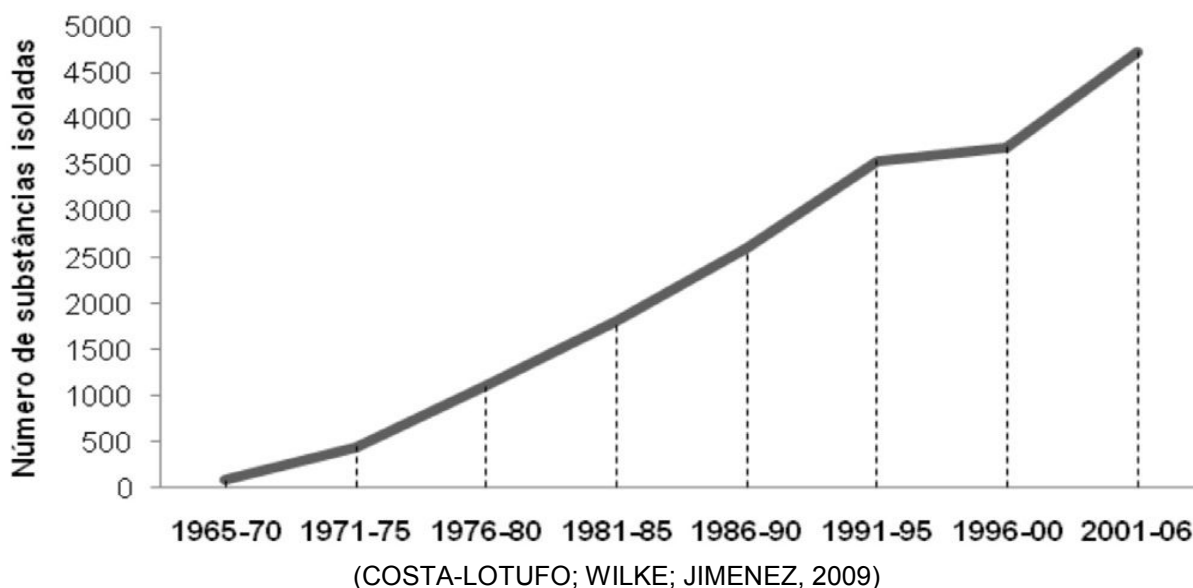
Muitas substâncias identificadas possuem estruturas químicas únicas e sem precedentes em fontes naturais terrestres, fato que tem motivado, além do desenvolvimento de novos métodos de isolamento e de síntese orgânica, pesquisas sobre a origem e biossíntese das substâncias isoladas, sua importância ecológica e atividades farmacológicas. O estudo das substâncias químicas produzidas pelas espécies marinhas é uma ferramenta fundamental para a compreensão da evolução

e da manutenção das comunidades marinhas nos diferentes oceanos (PINTO, 2002).

No Brasil, a pesquisa de produtos naturais marinhos iniciou por volta de 1962, no Instituto de Pesquisa Agrícola do Rio de Janeiro. Posteriormente, órgãos federais como a EMBRAPA e Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ começaram a desenvolver investigações científicas nesta área. Em 1976, após uma década de pesquisa em produtos naturais marinhos, a SARSA laboratórios farmacêuticos do Rio de Janeiro, formou uma equipe multidisciplinar com químicos, biólogos e farmacologistas que durante cinco anos realizaram um screening de mais de 500 extratos de esponjas, anêmonas do mar, estrelas do mar e várias algas (KELECOM, 1997).

No entanto, ainda são poucas as informações, documentadas em artigos científicos, sobre as substâncias isoladas e a atividade biológica de produtos naturais de organismos marinhos coletados ao longo do litoral brasileiro. A costa do Brasil compreende, incluindo suas reentrâncias, cerca de 9.000 km de extensão, sem contar as diversas ilhas e arquipélagos, e cerca de 800 mil km² de plataforma continental. Segundo a base de dados do CNPq de grupos de pesquisa, existem cerca de 114 grupos trabalhando em áreas relacionadas à biodiversidade marinha no Brasil, incluindo principalmente taxonomia e ecologia, mas também existem grupos trabalhando com genética, bioprospecção e ecotoxicologia, entre outros (JOLY et al., 2011).

Após uma longa época de pesquisa em produtos naturais marinhos a indústria voltou seu interesse para a síntese e para a química combinatória a fim de se descobrir novos fármacos. Recentemente o interesse por essa área retornou, já que novas tecnologias foram desenvolvidas bem como os avanços nas técnicas de isolamento e caracterização química, os progressos e a sofisticação dos bioensaios, que se mostram cada vez mais específicos e acurados. Novos produtos marinhos começaram a ser explorados, como foi o caso dos microrganismos marinhos. Quase a metade desses produtos foi isolada após o ano 2000. Apesar das cerca de 18.500 substâncias isoladas entre 1965 e 2006, calcula-se que menos de 3% do total estimado de organismos marinhos já tenha sido estudado. A figura 1 resume a evolução no isolamento de produtos naturais marinhos ao longo dos últimos cinquenta anos (COSTA-LOTUFO; WILKE; JIMENEZ, 2009).

Figura 1: Quantidade de novos produtos naturais marinhos isolados recentemente

A indústria farmacêutica é uma das principais interessadas no potencial dos produtos de origem marinha, onde os gastos no processo de produção e desenvolvimento de novos fármacos chegam à ordem de 2 bilhões de reais, para que principalmente fármacos entrem nas etapas de ensaios pré-clínicos e clínicos destinados ao tratamento de neoplasias. A maioria das indústrias tem investido no desenvolvimento de fármacos baseados em produtos naturais marinhos. Vale mencionar que 13 novos fármacos relacionados a produtos naturais foram aprovados entre 2005 e 2007, sendo que cinco representam novas classes de fármacos (COSTA-LOTUFO; WILKE; JIMENEZ, 2009).

A maturidade na utilização de substâncias de origem marinha para a produção de medicamentos veio com a descoberta dos nucleosídeos espongioridina e espongotimidina que levaram ao desenvolvimento dos medicamentos com atividade anticâncer e antiviral, ara-C (Citarabina) e o ara-A (Vidarabina), respectivamente. São comercializados também, mais dois fármacos com origem marinha a trabectedina (Yondelis) e o analgésico neuropático ziconotídeo (Prialt). Segundo o FDA (Food and Drugs Administration, EUA) outros protótipos de fármacos isolados de organismos marinhos são o esterol antiasmático contignasterol e o diterpeno anti-inflamatório pseudopterosina A, estas últimas são comercializadas como uma linha de cremes faciais (PINTO, 2002).

Por mais que já se tenha muitos avanços nessa área, é necessário um maior aprofundamento a respeito dessa espetacular fonte de diversidade molecular marinha, tendo em vista a descoberta de novos protótipos. Dessa maneira devem-se intensificar as pesquisas com produtos marinhos, visto a existência de substâncias com atividades antivirais e anticâncer, as quais fazem parte da composição de muitos produtos marinhos utilizados pela indústria farmacêutica (LIRA, 2013).

2.2 ALGAS MARINHAS

O termo algas, *lato sensu*, compreende um agrupamento artificial de organismos que têm muito pouca coisa em comum a não ser o fato de serem predominantemente aquáticos e desprovidos de um tecido constituído de células estéreis envolvendo os órgãos de reprodução e de um sistema diferenciado para condução de água. Não constituem uma categoria taxonômica definida, mas sim um amontoado de categorias díspares, tão diversas que chegam a ser classificadas em 2 ou 3 reinos diferentes, tradicionalmente conhecidos como Monera, Protista e Plantae, por esta razão sendo grupos polifiléticos (OLIVEIRA, 2002).

As algas, aliadas a um pequeno grupo de angiospermas marinhas, constituem os produtores primários que sustentam a vida nos mares e oceanos e, portanto, desempenham um papel ecológico fundamental na manutenção destes ecossistemas. Estima-se que o fitoplâncton marinho seja responsável por 40 a 50 % da produção primária global (BOLIN *et al.*, 1977).

As algas são organismos de linhagens que têm suas origens há mais de 3 bilhões de anos. Como uma de suas principais funções biohistóricas devido ao processo da fotossíntese, são responsáveis pela estruturação da atmosfera terrestre como a conhecemos, possibilitando a vida sobre a superfície do planeta, de todos os seres vivos aeróbicos, pela produção de oxigênio molecular e consequente formação da camada de ozônio que filtra os raios UV, deletérios para moléculas de DNA. As algas calcárias são elementos importantes na formação e manutenção dos recifes de coral, ecossistemas com biodiversidade comparável à das florestas tropicais. É possível ainda que as algas calcárias tenham um importante papel no ciclo global do carbono, tendo sua abundância e diversidade provável influência sobre o clima do planeta (OLIVEIRA, 2002).

As algas marinhas são organismos usados como matéria-prima de produtos como medicamentos, combustíveis, cosméticos, além de servirem como alimento animal e humano. São usadas para branquear papel, na composição do envoltório de cápsulas de medicamentos, na fabricação de tintas e de cosméticos e como aditivos na indústria alimentícia. São hoje conhecidos muitos outros usos de macroalgas marinhas, como na regeneração óssea para enxertos odontológicos (TEIXEIRA, 2012). Assim, do ponto de vista de sua importância econômica as algas marinhas fornecem produtos imprescindíveis para a vida do homem moderno, com valores que ultrapassam alguns bilhões de dólares por ano (OLIVEIRA, 2002).

Os estudos de detecção e isolamento de substâncias ativas presentes em algas e esponjas, têm se intensificado nos últimos anos, tendo em vista a enorme diversidade destes compostos e sua comprovada aplicabilidade nas mais diferentes áreas da pesquisa científica. Investigações bioquímicas e biológicas desses compostos vêm fornecendo dados para o melhoramento das espécies, bem como a utilização de tais constituintes em áreas como agricultura, medicina, imunologia, toxicologia, entre outras (FELÍCIO et al., 2008).

No Brasil, desde 2005, foi constituída a Redealgas (Rede Nacional em Biotecnologia de Macroalgas Marinhas). Trata-se de uma rede de pesquisa e constitui um importante fórum para a discussão de programas de pesquisas e linhas de ações para o desenvolvimento da Ciência, Tecnologia e Inovação sobre a biodiversidade marinha do litoral brasileiro (TEIXEIRA, 2012).

2.2.1 Subdivisões das algas

As algas podem fazer parte dos bentos (indivíduos fixos no substrato) ou plâncton (indivíduos suspensos na água). A faixa litorânea que as algas bênticas habitam pode estar dividida em: supralitoral (faixa mais alta do litoral), mesolitoral (pode estar temporariamente descoberto nas marés-baixas) e infralitoral (faixa que nunca fica exposta ao ar) (HORTA, 2001).

As algas marinhas bentônicas são multicelulares e crescem fixas ao substrato consolidado. Algumas possuem adaptações para a sua sobrevivência em substratos arenosos ou lodosos e outras podem formar, a partir de fragmentos ou complexas

comunidades flutuantes. Podem ser distintas pela sua coloração, ou seja, pela abundância de seus pigmentos principais (TEIXEIRA, 2012).

As algas são similares em muitos aspectos às outras plantas, possuindo as mesmas vias bioquímicas básicas, possuem clorofila *a* como principal pigmento fotossintético e carotenóides (b-caroteno e fucoxantina), ficocianina e ficoeritrina como pigmentos acessórios. Ainda seus polissacarídeos e proteínas biossintetizados são comparáveis àqueles das plantas superiores (SOUTH; WHITTICK, 1987).

Atualmente são reconhecidas várias divisões de algas destacando-se as Cyanobacteria, Glaucophyta, Euglenophyta, Cryptophyta, Haptophyta, Dinophyta (dinoflagelados), Ochrophyta (englobando as diatomáceas, algas pardas e outras), Rhodophyta (algas vermelhas) e Chlorophyta (algas verdes), as quais são classificadas segundo critérios químicos citológicos e morfológicos (LIRA, 2013)

2.2.1.1 Algas verdes

As algas verdes estão subdivididas em quatro classes: Prasynophyceae, Charophyceae, Ulvophyceae e Chlorophyceae. Dentre essas, a classe Ulvophyceae possui cinco ordens: Ulotrichales, Ulvales, Cladophorales, Bryopsidales e Dasycladales, são de habitat marinho, em particular, na região entre marés e estão bem representadas na flora brasileira por 29 gêneros. As algas verdes (Divisão Chlorophyta) possuem as clorofilas *a* e *b* como pigmentos mais abundantes. (TEIXEIRA, 2012).

Constituem o maior e mais diversificado grupo de algas, tanto em nível de espécie, como também de padrões morfológicos, estruturais e reprodutivos (OLIVEIRA-CARVALHO, 2003). Atualmente, o filo encontra-se representado por 17.000 espécies (OLIVEIRA-CARVALHO, 2008).

Estas algas são extremamente abundantes nos ambientes aquáticos, onde é um dos mais importantes componentes do plâncton, sendo responsáveis pela maior parte da produção de oxigênio molecular disponível no planeta a partir da fotossíntese (VIDOTTI; ROLLEMBERG, 2004).

Considerações sobre o gênero *Caulerpa*

Os representantes do gênero *Caulerpa*, são conhecidos por sua grande capacidade de invadir e colonizar grandes áreas em diversas costas do mundo,

como por exemplo, *Caulerpa taxifolia*. Algas desse gênero são capazes de se desenvolver em qualquer tipo de substrato e sua multiplicação é favorecida pela sua capacidade de sintetizar algumas toxinas, como a caulerpenina (TEIXEIRA, 2012).

Figura 2: Foto ilustrativa de *Caulerpa mexicana* Sonder ex Kütz



(www.algaebase.org)

Espécies de *Caulerpa* (Figura 2) foram reconhecidas por Lamouroux em 1809, pertencente à família Caulerpaceae que abriga, atualmente, os gêneros *Caulerpa* e *Caulerpella* (Quadro1) (WYNNE, 2005). Distribuem-se em regiões tropicais à subtropicais do mundo, mas algumas espécies se estendem no mar mediterrâneo e em regiões temperadas da Austrália (KEVEKORDES et al. 2006).

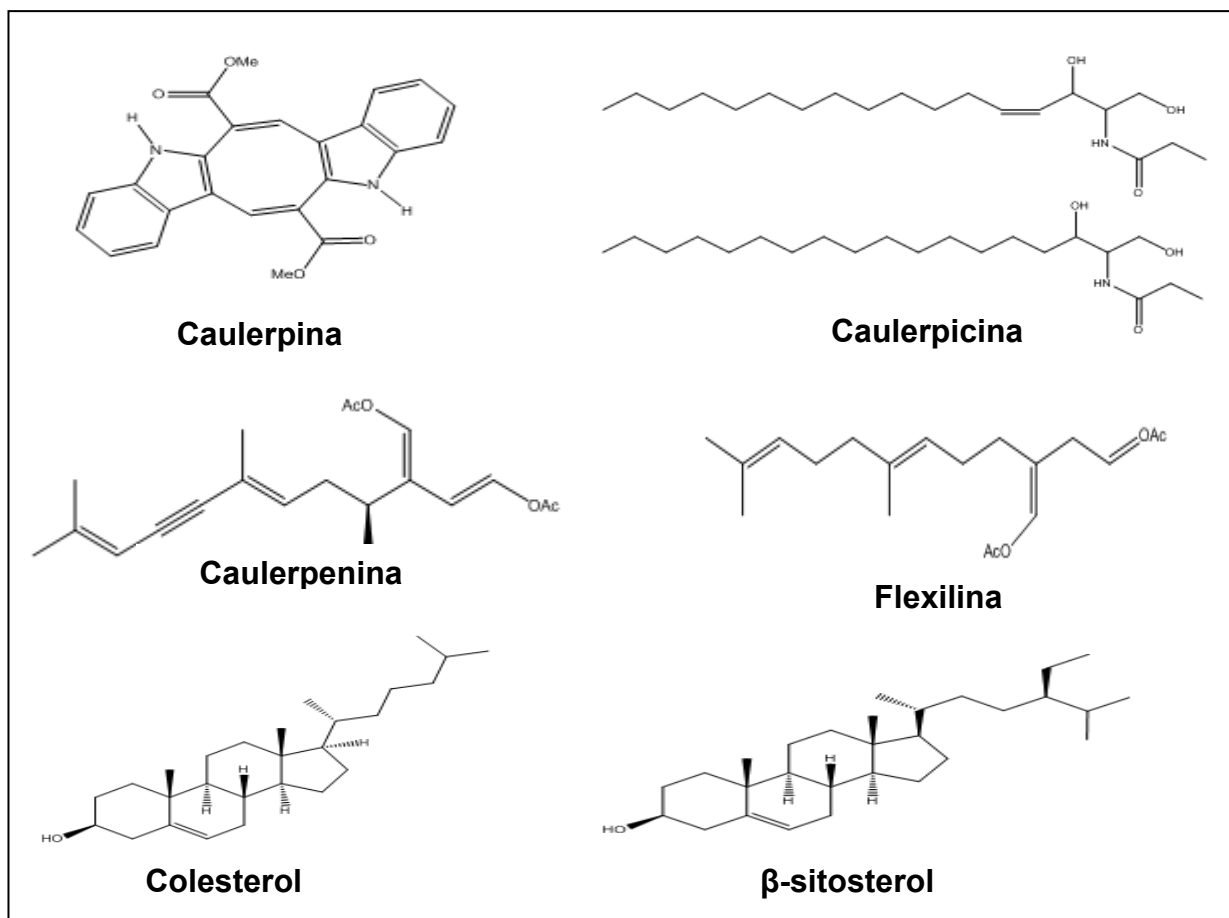
Quadro 1: Classificação Taxonômica do gênero *Caulerpa*

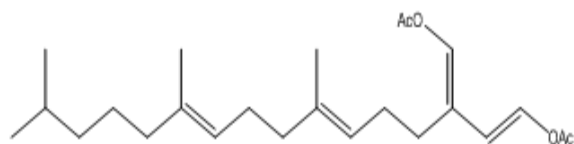
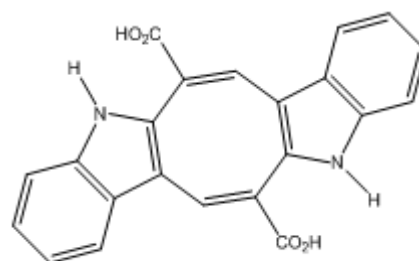
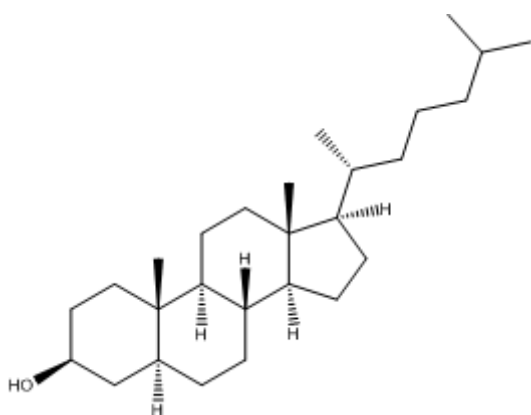
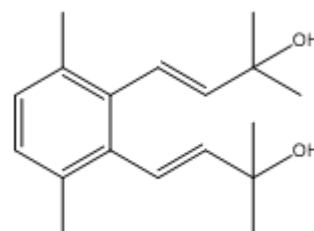
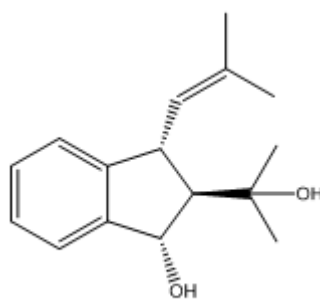
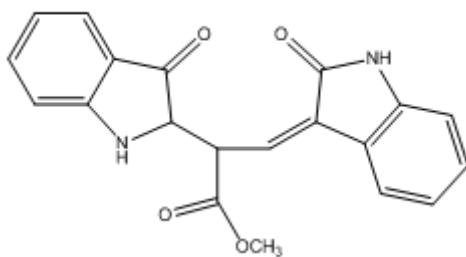
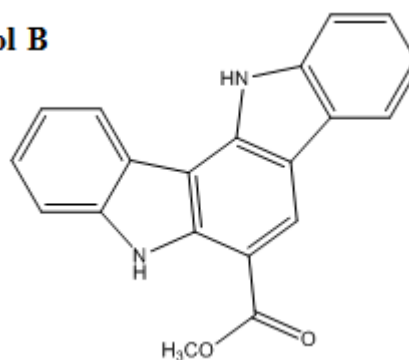
| | |
|-----------------------|------------------|
| Reino | Plantae |
| Filo (Divisão) | Chlorophyta |
| Classe | Bryopsidophyceae |
| Ordem | Bryopsidales |
| Família | Caulerpaceae |
| Gênero | <i>Caulerpa</i> |

(www.algaebase.org)

Segundo levantamento realizado no banco de dados Natural Products Alert (NAPRALERT), o gênero *Caulerpa* é composto por diferentes classes de substâncias. Entretanto as que apresentam maior prevalência são os alcaloides, terpenoides e esteroides. O composto majoritário deste gênero é o alcaloide bisindólico caulerpina (Quadro 2). A literatura cita algumas atividades que podem estar relacionadas à caulerpina, tais como a atividade anti-inflamatória e espasmolítica descrita pela primeira vez por SOUZA et al., 2009.

Quadro 2: Principais substâncias isoladas do gênero *Caulerpa*



Quadro 2: Principais substâncias isoladas do gênero *Caulerpa* (continuação)**Trifarina****Ácido caulerpínico****Colestenol****Caulerprenilol A****caulerprenilol B****racemosina A****racemosina B**

Outros compostos que apresentam relevância no gênero, são os sesquiterpenos caulerpenina (AMICO et al., 1978) e flexilina (BLACKMAN; WELLS, 1978), o esteróide colesterol (XU et al., 1998), o esteróide β -sitosterol (ANJANEYULU et al., 1991), o diterpeno trifarina (PAUL; FENICAL, 1985; HANDLEY; BLACKMAN, 2001). Recentemente foram isolados a partir de *Caulerpa racemosa* quatro substâncias caulerprelinol A, caulerprelinol B, racemosina A, racemosina B (LIRA, 2013).

Vários estudos têm demonstrado o potencial terapêutico de diversas espécies de *Caulerpa*, isto é confirmado através de levantamento bibliográfico, que mostra que os extratos testados de muitas espécies apresentam um amplo espectro de atividades, incluindo atividade antibacteriana (ALBUQUERQUE et al., 1983; SRIDHAR et al., 1984), atividade antifúngica (ALBUQUERQUE et al., 1983), antiviral (PREMANTHAN et al., 1994 ; PREMANTHAN et al., 1995), atividade antitumoral (NAKAMURA et al., 1997), atividade repelente (THANGAM et al., 1993), atividade anticrustáceo (ARA et al., 1999), entre outros.

A *Caulerpa mexicana* (Figura 2) Sonder ex Kützing, está distribuída nas Ilhas do Atlântico, na América do Sul, na América do Norte, Ilhas do Caribe, Austrália e Nova Zelândia, na África, Ilhas do oceano Índico, sudeste asiático e Ilhas do Pacífico (STAM et al., 2006).

De acordo com a literatura, foi identificado na espécie o alcaloide bisindólico caulerpina (SCHWEDE et al., 1987), os ácidos graxos palmítico, α -linoleico, linoleico e hexadecatrienóico (KHOTIMCHENKO, 1995), as vitaminas α - e β -caroteno e α -tocoferol (SOUSA et al., 2008). Em extratos polares foi confirmada a presença de substâncias polifenólicas (ECHAVARRIA, FRANCO e MARTINEZ, 2009).

Estudos realizados demonstraram pela primeira vez que extratos de *Caulerpa mexicana* induziram uma atividade anti-inflamatória e mais estudos serão realizados a fim de se caracterizar os possíveis mecanismos de ação (BITENCOURT et al., 2011).

Considerações sobre o gênero Bryopsis e Bryopsis pennata

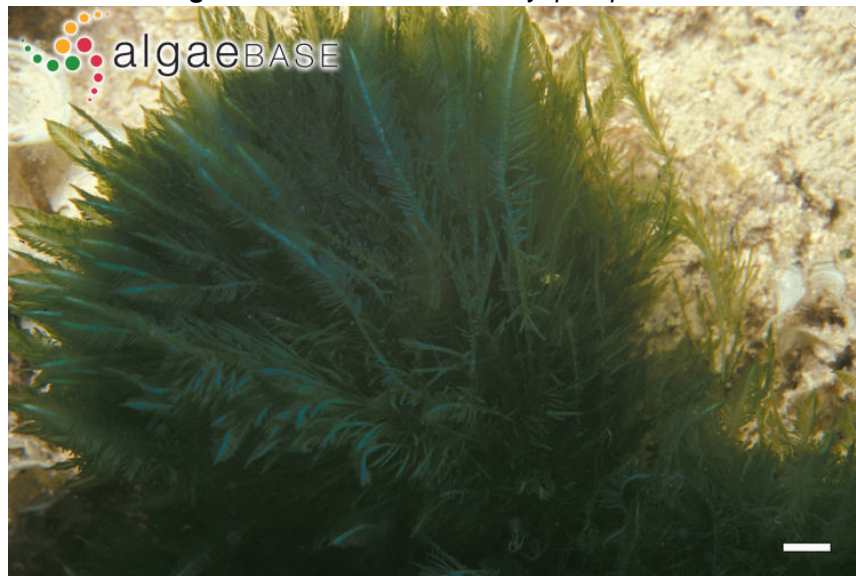
O gênero *Bryopsis* (Figura 3) foi reconhecido pela primeira vez por Lamouroux em 1809. Esse gênero faz parte da família *Bryopsidaceae* (Quadro 3), que abriga mais cinco outros gêneros, além do *Bryopsis* (WYNNE, 2005).

Quadro 3: Classificação Taxonômica do gênero *Bryopsis*

| | |
|-----------------------|----------------------|
| Reino | <i>Plantae</i> |
| Filo (Divisão) | <i>Chlorophyta</i> |
| Classe | <i>Ulvophyceae</i> |
| Ordem | <i>Bryopsidales</i> |
| Família | <i>Bryopsidaceae</i> |
| Gênero | <i>Bryopsis</i> |

(www.algaebase.org)

Este gênero está distribuído por várias regiões do mundo, em temperaturas que variam entre 5 e 27°C. Verticalmente se estende desde profundidades de -5 m e muitas vezes crescem em locais mais abrigados, como poças de maré ou em raízes de mangue (KEVEKORDES et al. 2006)

Figura 3: Foto ilustrativa de *Bryopsis pennata*

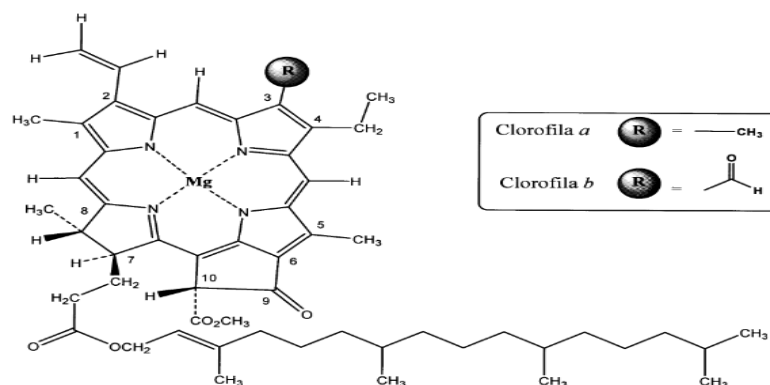
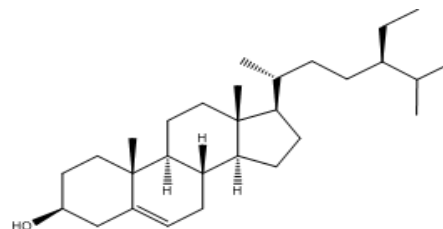
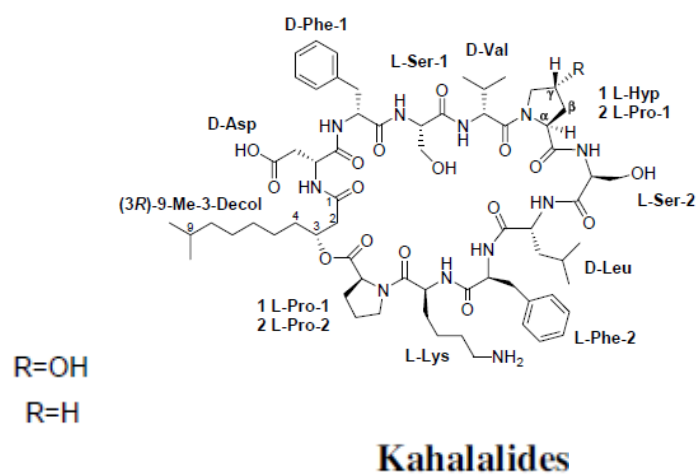
(www.algaebase.org)

Segundo o banco de dados NAPRALERT, poucas substâncias foram isoladas a partir do gênero *Bryopsis*. Dentre elas estão as clorofilas A e B (Quadro 4) que são compostos heterocíclicos nitrogenados, além do ácido aspártico e o esteroide β -

sitosterol. Porém o que mais se discute em termos de substâncias isoladas desse gênero são os kahalalides, uma família de depsipéptidos (GAO et al, 2011).

Ainda segundo o levantamento realizado no NAPRALERT, os extratos de espécies do gênero *Bryopsis* apresentam um amplo espectro de atividades tais como antifúngica, antibacteriana, anticoagulante, atividade antileveduriforme, além de anticancerígena.

Quadro 4: Principais estruturas isoladas de *Bryopsis*



2.2.1.2 Algas vermelhas

As rodófitas ou algas vermelhas constituem o grupo com o maior número de espécies na costa brasileira, sendo a ordem Ceramiales a mais representativa. As rodófitas são quase exclusivamente macroscópicas, marinhas e bentônicas. Podem ter coloração rósea, vermelha, violeta, roxa, esbranquiçada pela impregnação de carbonato de cálcio (calcárias), pretas ou até mesmo esverdeadas, quando em águas superficiais ou em sistemas continentais de água doce (TEIXEIRA, 2002).

Com mais de 1.500 substâncias relatadas, a química dos metabólitos secundários de Rhodophyta é mais rica do que as de outras macroalgas, tanto em termos de abundância como diversidade. Com a exceção dos florotaninos, todas as principais classes de produtos naturais estão representadas entre Rhodophyta (AMSLER, 2008).

As algas vermelhas (Divisão Rhodophyta) possuem a clorofila *a*, mas produzem pigmentos vermelhos, as ficoeritrinas, como os mais abundantes, conferindo-lhes à coloração vermelha (TEIXEIRA, 2002).

O que realmente distingue as algas vermelhas, é que as mesmas são produtoras de substâncias halogenadas, com mais de 90% contendo bromo ou cloro, em comparação com compostos de algas verdes que contêm apenas 7% e menos de 1% nas algas pardas. Entretanto, estes derivados terpenoicos halogenados têm mostrado uma escassez de bioatividade, o que pode explicar o declínio do interesse na química de algas vermelhas (AMSLER, 2008).

Considerações sobre Hypnea e Hypnea musciformes

A alga *Hypnea musciformes* (Figura 4) pertence ao gênero *Hypnea* (Quadro 5) que foi reconhecido por Lamouroux em 1813 e compõe a família Cystocloniaceae que abriga, atualmente 18 gênero (WYNNE, 2005).

Quadro 5: Classificação Taxonômica de *Hypnea*

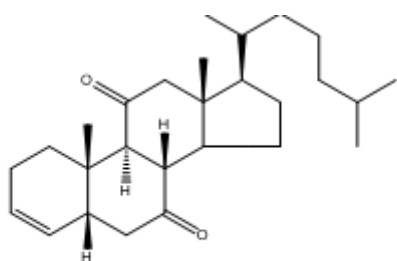
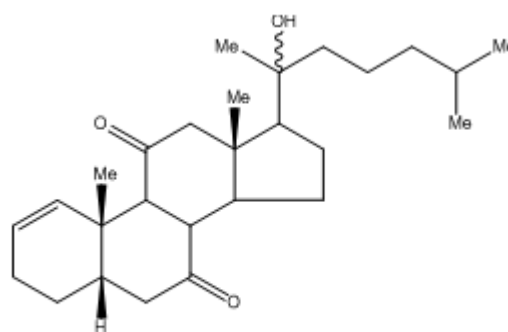
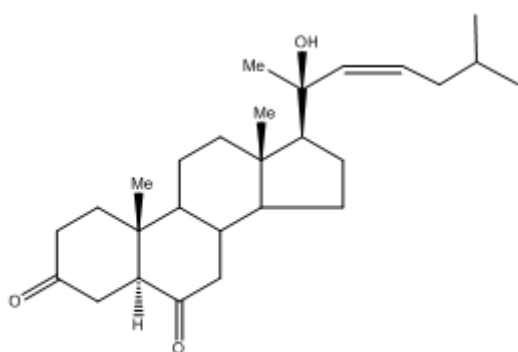
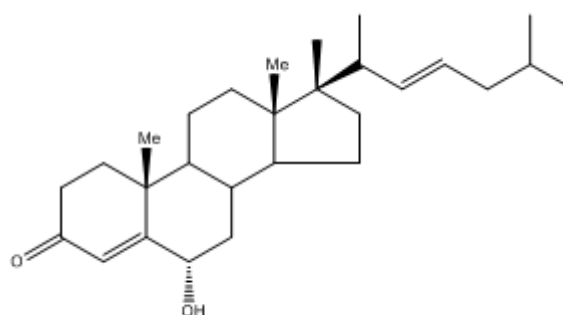
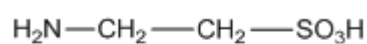
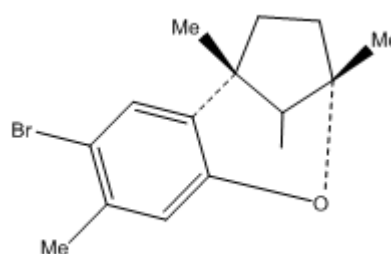
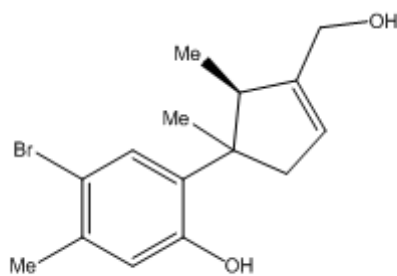
| | |
|-----------------------|------------------------|
| Reino | <i>Plantae</i> |
| Filo (Divisão) | <i>Rhodophyta</i> |
| Ordem | <i>Gigartinales</i> |
| Família | <i>Cystocloniaceae</i> |
| Gênero | <i>Hypnea</i> |

(www.algaebase.org)

Neste gênero existem 112 nomes de espécies no banco de dados do Algaebase no momento, das quais 54 espécies foram atualmente aceitas taxonomicamente. A *Hypnea musciformis* apresenta ramos cilíndricos com 10-20 cm de altura e 0,5-1,0 cm de diâmetro, que se tornam progressivamente mais finos. Possui estrutura firme, cartilaginosa e altamente ramificada, com ramificações variáveis e irregulares, apresentando-se, algumas vezes, torcida em torno do eixo de outras algas. As extremidades de muitos eixos e galhos são achatadas com ganchos largos, o que as diferencia de outras espécies de *Hypnea*. Normalmente são vermelhas, mas podem ser marrom amarelado em ambientes com luz alta ou em água com poucos nutrientes (BOTANY, 2001).

Figura 4: Foto ilustrativa de *Hypnea musciformis* (www.algaebase.org)

(www.algaebase.org)

Quadro 6: Principais constituintes isolados de *Hypnea***5β-Colest-3-en-7,11-diona****5β-colest-1-en-20-hidroxiy-7,11-diona****6α-hidroxi-colest-4-ena-3-ona****6α-hidroxi-colest-4, 22-diena-3-ona****Taurina****Filiformina****Laur-3(4)-ene, 10-bromo-7-12-dihidroxi**

A *H. musciformis* tem ampla distribuição mundial, podendo ser encontrada nos mares da Europa, Ilhas do Atlântico, América do Norte, América do Sul, Ilhas do Caribe, África, Sudoeste da Ásia, Ilhas do Pacífico, entre outros (SILVA, BASSON e MOE, 1996; TITTLE, NETO, 1994). Ela é uma alga extremamente abundante que é cultivada comercialmente em toda a sua distribuição mundial como uma fonte de alimento (BOTANY, 2001).

Nesta espécie encontra-se uma grande diversidade de classes químicas, entre elas os esteroides (BABU et al., 1990), alcaloides (IMPELLIZZERI, et al., 2011) e triterpenos (HAYEE-MEMON, 1991) (Quadro 6), onde a grande maioria, especialmente os esteroides, foram isolados de *Hypnea musciformis*.

Do ponto de vista farmacológico, a espécie apresenta atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (PEREZ, et al., 1990), *Escherichia coli* (ALBUQUERQUE, CAMPOS-TAKAKI e KOENING, 1983), atividade antifúngica (ALBUQUERQUE, CAMPOS-TAKAKI e KOENING, 1983), atividade antioxidante, atividade anti-inflamatória, citotóxica e hemolítica (ALVES et al., 2012), contra o vírus da herpes (MENDES, et al., 2012).

Considerações sobre Bryothamnion e Bryothamnion triquetrum

O gênero *Bryothamnion* possui 12 espécies e se encontra amplamente distribuído nos mares ocidentais e orientais da África, no oceano Atlântico tropical e subtropical e no Pacífico (México) (GUIRY; GUIRY, 2013).

A *Bryothamnion triquetrum* (Figura 5) é uma espécie de alga vermelha, pertencente a família Rhodomelaceae (Quadro 7) (ARECES; MARTÍNEZ-IGLESIAS, 1993), que vive sobretudo em mares quentes e que apresenta em média 20 cm de altura. Uma de suas principais características é a presença do pigmento ficoeritrina em suas células, responsável pela coloração avermelhada destes organismos (VIDOTTI; ROLLEMBERG, 2004).

Figura 5: Foto ilustrativa de *Bryothamnion triquetrum*



(www.algaebase.org)

A alga marinha vermelha *B. triquetrum* pode ser encontrada no litoral da América do Norte (Flórida e México), da América Central (Costa Rica e Panamá), Ilhas do Caribe (Bahamas, Porto Rico, Cuba, Ilhas Virgens, Jamaica, entre outros), da América do Sul (Brasil, Colômbia e Venezuela) e na África (Angola) (TAYLOR, 1960).

Quadro 7: Classificação Taxonômica de *Bryothamnion*

| | |
|-----------------------|----------------------|
| Reino | <i>Plantae</i> |
| Filo (Divisão) | <i>Rhodophyta</i> |
| Ordem | <i>Ceramiales</i> |
| Família | <i>Rhodomelaceae</i> |
| Gênero | <i>Bryothamnion</i> |

(www.algaebase.org)

As algas desta espécie são compostas de talo ereto, rígido, grosseiro, de coloração vermelho escura, medindo até 15 cm, crescendo de forma geral, rapidamente em ambientes de pouca profundidade fixa ao substrato, não apresentando toxicidade e sendo amplamente distribuída (MAIA, et. al, 2010).

Em relação à constituição química, já foram isoladas de *B. triquetrum* ácidos fenólicos (NOVOA et al., 2001), polissacarídeos (FERNANDES et al., 1987), ácidos graxos (láurico, mirístico, palmítico, oleico, esteárico, entre outros.) (VIDAL, 2006), carboidratos, carotenoides (VIDAL, 2006; SOUSA et al., 2008), fosfolipídeos (MENESES; NAVARRO; GLONEK, 1993), aminoácidos e lectinas (CALVETE et al., 2012).

Estudos realizados com algas marinhas coletadas na costa do México demonstraram que *B. triquetrum* apresenta atividade antioxidante semelhante a substâncias comerciais como o butilhidroxitolueno (BHT), o ácido ascórbico e o α -tocoferol (ZUBIA et al., 2007). Em trabalho realizado com extratos de algas dessa espécie, demonstrou-se a presença de três constituintes fenólicos majoritários: o ácido trans-cinâmico, o ácido p-cumárico e o ácido ferúlico, atribuindo, que parte da capacidade antioxidante observada nestas substâncias refere-se ao sequestro do radical hidroxila, ânion superóxido e do radical DPPH, além de inibição da lipoperoxidação pelo teste do ácido linoléico (VIDAL et al., 2006). Lima et al. (2004) demonstrou que uma lectina extraída desta espécie induziu o relaxamento de seguimento da aorta torácica de ratos por ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e consequente liberação de NO. Estudos realizados com o extrato metanólico de *B. triquetrum* sugere que essa espécie contenha metabólitos capazes de modular a atividade nociceptiva periférica, além de processos inflamatórios (CAVALCANTE-SILVA et al., 2012).

2.3 ESPONJAS

As esponjas (Filo Porifera) são um dos grupos zoológicos dominantes nos fundos marinhos consolidados em todo o mundo. São abundantes em todos os mares, onde costumeiramente recobrem rochas, conchas, esqueletos mortos de corais e quaisquer outras estruturas sólidas. Também podem ser encontradas em fundos de areia fina ou lama (MURICY, 2006). Considera-se que atualmente existam cerca de 9000 espécies de esponjas espalhadas no planeta (PATRICIO, 2011).

Apenas cerca de 150 espécies de esponjas (2,5%) ocorrem em ambientes de água-doce (MURICY, 2006).

São metazoários primitivos (considera-se que as esponjas surgiram entre 600.000.000 e 450.000.000 anos, no período Cambriano), provavelmente os primeiros animais pluricelulares a surgirem ao longo da evolução (ALMEIDA e BERLINCK, 1997). Existem em todas as cores, tamanhos e feitios e apesar de já serem utilizadas há muito tempo pelo homem, ainda passam despercebidas à maioria das pessoas (XAVIER, 2011).

Elas se alimentam por filtração, o que justifica a morfologia com uma complexa rede de canais condutores da água e câmaras de coanócitos (células flageladas características do processo de nutrição das esponjas), a qual permite o processamento de uma massa de água equivalente ao seu peso a cada 5 segundos (PATRICIO, 2011).

Uma das características mais peremptoriamente associada às esponjas é a sua estacionaridade. Esta particularidade não lhes confere defesas físicas e, como tal, justifica a potência das suas defesas químicas (PATRICIO, 2011). Como organismos filtradores que vivem fixos ao substrato, as esponjas desenvolveram ao longo dos mais de 600 milhões de anos da sua existência uma poderosa “artilharia” química para se protegerem de predadores, para competirem pelo espaço e para evitar que outros organismos cresçam sobre elas. Tornaram-se por isso um dos mais prolíficos produtores de compostos com atividade antibacteriana, antimicótica, antiviral e anticancerígena com um potencial incomparável para aplicação na indústria farmacêutica e biomédica (XAVIER, 2011).

Esponjas foram os primeiros invertebrados marinhos a fornecerem substâncias de interesse médico-farmacológico, o que decorreu de uma longa aplicação na medicina, seja como matriz para embeberem-se compostos bioativos, ou seja, diretamente como medicamento contra escrófula (uma doença de pele semelhante à micose) (MURICY, 2006). Dessa forma os produtos obtidos a partir de esponjas têm uma enorme relevância na química dos produtos marinhos (PATRICIO, 2011).

No fim dos anos 50, foram isolados dois nucleosídeos da esponja *Tectitethyacrypta*, a espongouridina e a espongotimidina. Estes compostos apresentaram atividade antiviral e foram pioneiros entre os agentes antivirais derivados de nucleosídeos. Dois análogos sintéticos da espongouridina e

espongotimidina, a citosina-arabinosídeo (Ara-C) e a adeninaarabinosídeo, (Ara-A), foram introduzidos no mercado de fármacos, o primeiro como agente antitumoral e o segundo como agente antiviral (MURICY, 2006). A descoberta desses nucleosídeos despertou ainda mais o interesse da ciência e da indústria farmacêutica a cerca desses organismos marinhos.

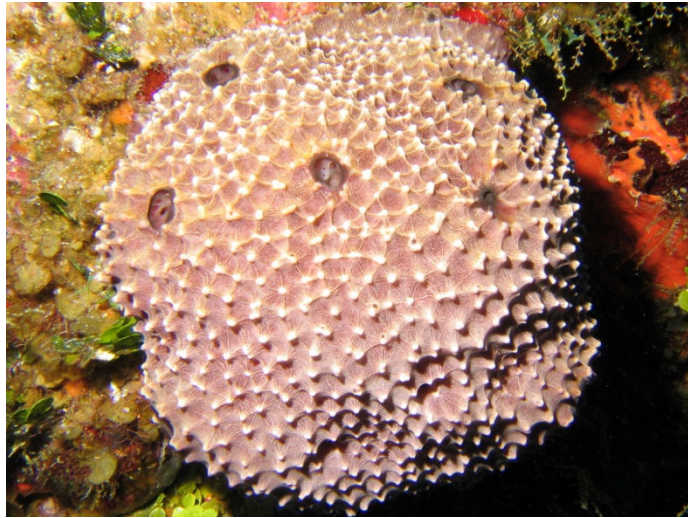
Cerca de 400 compostos já foram isolados a partir de esponjas e mais de 2.700 artigos relativos a metabólitos de esponjas marinhas foram publicados. Resultados revelam que várias moléculas produzidas por esponjas e/ou microrganismos associados apresentam atividades farmacológicas relevantes, tais como: antitumoral, antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-protozoário, anti-inflamatório e imunossupressor (PATRICIO, 2011). E ainda uma gama de substâncias está sendo testada em laboratórios espalhados por todo mundo.

O Filo Porifera é atualmente dividido em quatro classes: Calcarea, Hexactinellida, Demospongiae (todas com representantes recentes) e Archaeocyatha (inteiramente fóssil) (MURICY, 2006). A Classe Calcarea reúne esponjas marinhas com espículas constituídas por carbonato de cálcio e são distribuídas em todos os oceanos do mundo, mas a maioria ocorre em águas costeiras e rasas. A Classe Hexactinellida inclui esponjas marinhas que possuem espículas silicosashexactinais e são conhecidas popularmente como “esponjas-de-vidro”, muitas delas ocorrendo em grandes profundidades. A Classe Demospongiae é a que reúne o maior número de táxons, compreendendo 90% das espécies de esponjas, marinhas e dulciaquícolas, e que possuem o esqueleto formado por espículas silicosas ou fibras de espongina, podendo possuir ambos ou, ainda, nenhum deles (RIBEIRO, 2008).

Considerações sobre *Ircinia*

O gênero *Ircinia* (Figura 6) pertence à família Ircinidae (Quadro 8) e compreende mais de 70 espécies no mundo, das quais cinco ocorrem no Brasil, como é o caso da *Ircinia felix*. No Brasil ela ocorre no Ceará, Rio Grande do Norte, Atol das Rocas, Fernando de Noronha, BA (Salvador, Marau), Ilha da Trindade. Fora do Brasil, ocorre no Noroeste do Atlântico, Golfo do México, Caribe (Bermudas, Flórida, Bahamas, Cuba, Ilhas Cayman, Jamaica, República Dominicana, Porto Rico, Ilhas Virgens, Barbados, México, Belize, Costa Rica, Panamá, Colômbia, Venezuela, Antilhas Holandesas) (HAJDU, PEIXINHO, FERNANDEZ, 2011).

Figura 6: Foto ilustrativa de *Ircinia felix*



(www.google.com.br Acessado em: 07/03/2014)

As esponjas do gênero *Ircinia* são bem conhecidas pelo seu odor forte e desagradável, que recentemente tem sido atribuído a uma mistura de substâncias contendo nitrogênio ou enxofre volátil, incluindo dimetilsulfido, metil isocianeto e metil isotiocianato. Estes compostos voláteis exibiram atividade antimicrobiana em ensaios laboratoriais (DUQUE et al., 2001).

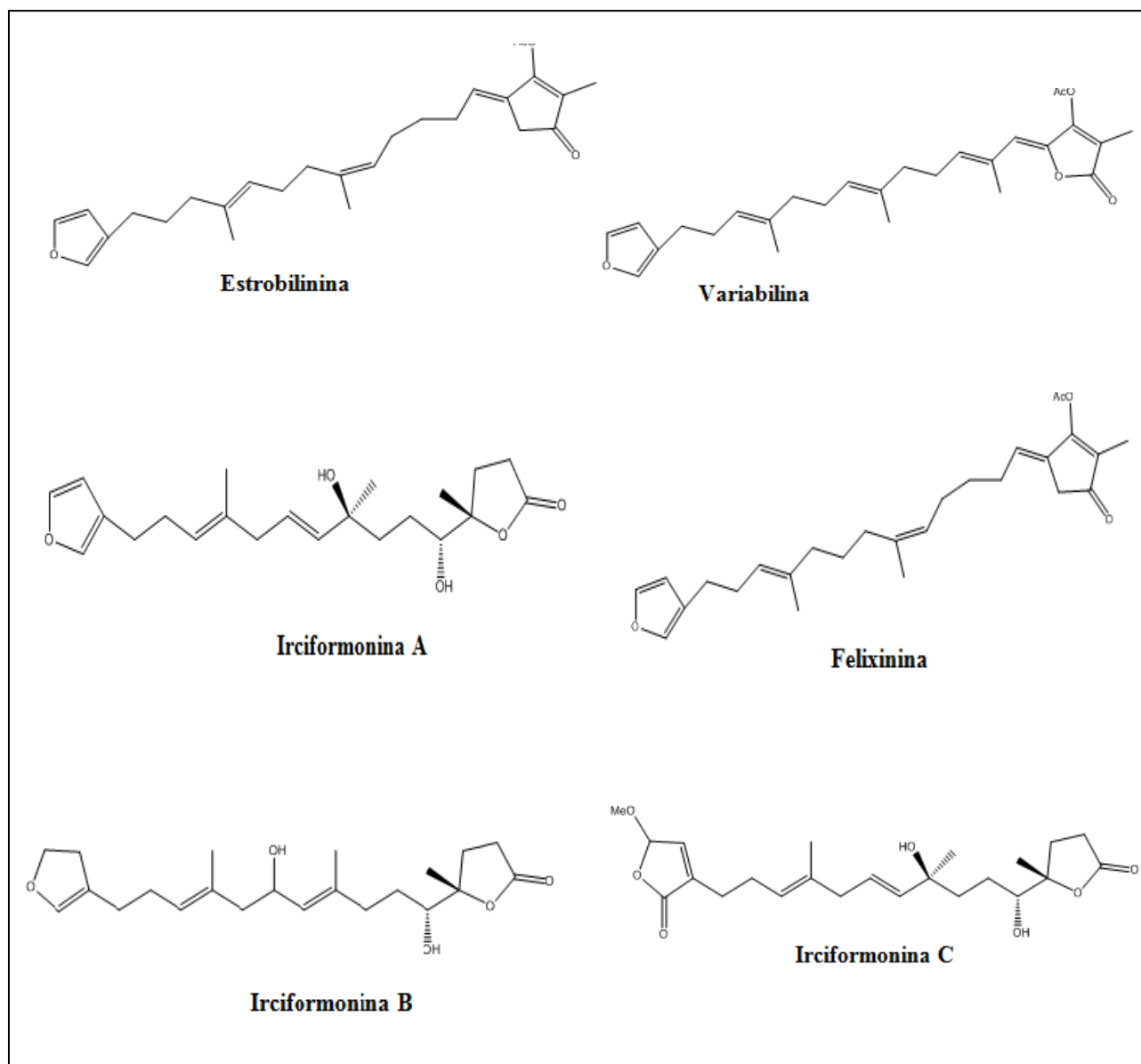
Quadro 8: Classificação Taxonômica de *Ircinia*

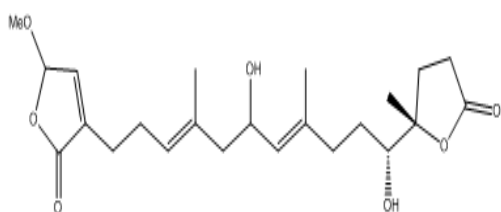
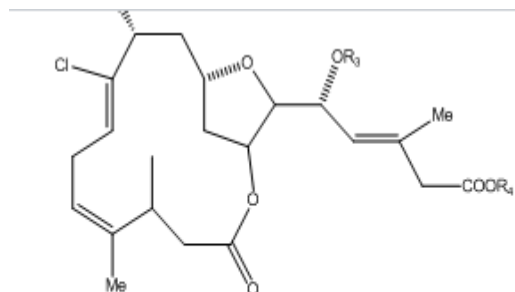
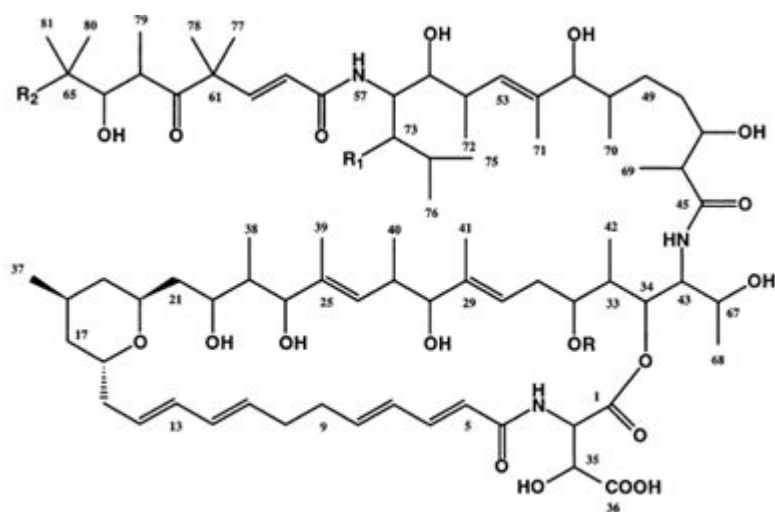
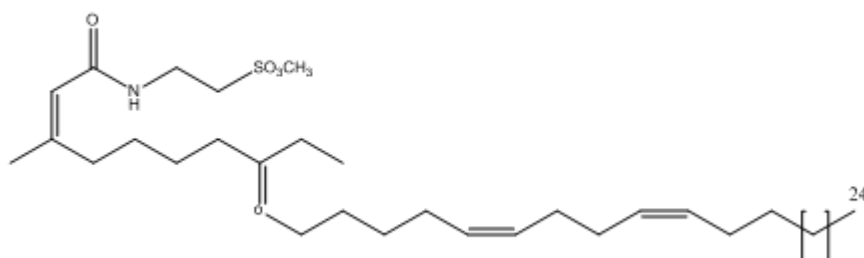
| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Reino | <i>Animalia</i> |
| Filo (Divisão) | <i>Porifera</i> |
| Ordem | <i>Dictyoceratida</i> |
| Família | <i>Irciniidae</i> |
| Gênero | <i>Ircinia</i> |

No gênero *Ircinia* já foram isolados macrolídeos (TAKADA et al., 1999; RASHID; GUSTAFSONB; BOYDB, 2001) e principalmente diversos sesterterpenos furânicos (CHEN et al., 2004), como os ácidos furano sesterterpenos tetrônicos (FTAs) (EMURA; HIGUCHI; MIYAMOTO, 2006) (Quadro 9), que são substâncias que apresentam uma variedade de atividades farmacológicas, em sistemas de

ensaios diferentes, incluindo atividade antimicrobiana e na inibição do transporte de Ca^{2+} , mas suas potenciais funções ecológicas nunca foram experimentalmente abordadas (PAWLIK, MCFALL e ZEA, 2002).

Quadro 3: Principais substâncias isoladas de *Ircinia*



Quadro 9: Principais substâncias isoladas de *Ircinia* (continuação)**Irciformonina D****Núcleo básico dos haterumalideos****Núcleo básico das chondropsinas****Ácido irciniasulfônico B**

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

A fim de ampliar o conhecimento a cerca da fauna e flora marinhas do litoral paraibano, o objetivo deste trabalho foi analisar a presença dos principais metabólitos secundários presentes em produtos naturais de origem marinha, que são encontrados no litoral paraibano, bem como avaliar uma possível atividade antifúngica e antibacteriana desses extratos frente a determinadas cepas de microrganismos patogênicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma investigação química preliminar utilizando reagentes específicos para os principais metabólitos secundários encontrados em produtos naturais, visto que estes possuem propriedades farmacológicas altamente relevantes para o desenvolvimento de fármacos;
- Contribuir para o conhecimento da nossa flora e fauna marinhas, especialmente a paraibana, no que se refere a atividade antifúngica e antibacteriana, objetivando avaliar o potencial antifúngico dos extratos frente a cepas patogênicas de microrganismos das espécies foco do projeto.

4. METODOLOGIA

4.1 LOCAIS DE TRABALHO

Laboratório do Centro de Biotecnologia (CBiotec) e Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde, ambos pertencentes a Universidade Federal da Paraíba.

4.2 COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL

As algas utilizadas foram coletadas no litoral da cidade de Pitimbu, João Pessoa nas praias do Bessa e ponta do Cabo Branco na Paraíba, durante marés de sizígia. Uma vez no laboratório foram lavadas com água destilada e separadas de epífitas e outras algas. A coleta e a identificação foram feitas pelo Prof Dr. George Emmamuel Cavalcanti de Miranda do Departamento de Biologia Molecular/CCEN/UFPB e uma exsicata foi depositada no herbário Profº Lauro Pires Xavier da UFPB.

A esponja *Ircinia felix*, foi coletada no litoral paraibano, na praia do Jacarapé-PB e foi identificada pelo zoólogo Prof. Dr. Ulisses dos Santos Pinheiro do Departamento de Zoologia da Universidade Federal de Pernambuco, com número de tombo UFPE POR 1551. Uma vez no laboratório, a esponja foi lavada com água destilada, separada de epífitas e em seguida congelada.

4.3 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS

As algas e esponjas foram extraídas a frio (maceração exaustiva) com etanol em recipiente de aço inoxidável. As soluções extrativas resultantes, depois de filtradas, foram concentradas com o auxílio de evaporador rotativo, sob pressão reduzida, a uma temperatura não superior a 50°C, obtendo-se os extratos brutos (EB).

4.4 SCREENING QUÍMICO

Os extratos foram submetidos à triagem fitoquímica preliminar para detecção das principais classes de metabólitos secundários através de reações químicas que resultam no desenvolvimento de coloração e/ou precipitado, característico para cada classe de substâncias (MATOS, 1997).

As substâncias pesquisadas em cada um dos extratos analisados foram alcaloides, esteroides, taninos, flavonoide, saponinas.

A presença de alcaloides foi observada através do ensaio confirmativo específico que consiste em alcalinizar o extrato com NaOH a 1%, e em um funil de separação coloca-se o extrato junto a clorofórmio e água, em seguida dissolvendo-se uma alíquota do material em de HCl 1%. A camada superior do funil de separação foi utilizada para a realização dos testes com os reagentes. Posteriormente, filtrou-se e colocou-se uma alíquota do Reativo de Meyer. A presença de alcaloides é confirmada pelo aparecimento de precipitado esbranquiçado.

A presença de flavonoides foi determinada pelo teste de Shinoda. Filtrou-se a solução do extrato bruto e adicionou-se ácido clorídrico concentrado. Em seguida deixou a solução reagir em uma fita de magnésio, a presença de flavonoides é caracterizada pelo aparecimento da coloração rosa.

A presença de saponinas foi determinada pelo teste de espuma. Adicionando-se ao extrato bruto, 5 mL de água destilada. Agita-se vigorosamente durante 5 minutos e a formação de espuma persistente por 30 minutos evidenciará a presença de saponinas.

Os taninos tiveram sua presença determinada pelo método de cloreto férrico. Filtra-se a solução e goteja-se lentamente com a solução de cloreto férrico 1%. O surgimento de uma coloração ou precipitado verde ou azul indica reação positiva para taninos.

Os esteroides tiveram sua presença determinada pelo método de Liebermann-Buchard, que consiste em dissolver o material em 3 mL de clorofórmio (CHCl_3). Em seguida, filtra-se a solução e, ao filtrado, junta-se 2mL de anidrido acético e agita-se vagarosamente. Posteriormente, adiciona-se quantidade suficiente de ácido sulfúrico (H_2SO_4) para o aparecimento sucessivo das cores rosa, azul e verde, caracterizando a presença de terpenos e esteróides.

4.5 ESTUDOS DAS ATIVIDADES ANTIFÚNGICA E ANTIBACTERIANA DOS EXTRATOS

Os extratos testados foram: 1- *Caulerpa mexicana*, 2- *Hypneia musciformis*, 3- *Bryopsis pennata*, 4- *Bryothamnion triquetrum* e 5- *Ircinea felix*

Os produtos foram testados na concentração 1024 até 64 µg/mL e solubilizados em dimetilsulfóxido- DMSO (SIGMA-ALDRICH®), numa proporção de até 10 %, para não interferir sobre os micro-organismos.

4.5.1 Antimicrobianos Sintéticos

Para o controle de atividade antifúngica, foi usado nistatina na concentração de 100 UI; e da atividade antibacteriana foi usado cloranfenicol a 100 µg/mL (SIGMA-ALDRICH®).

4.5.2 Micro-organismos

Nos ensaios microbiológicos foram incluídas as cepas de leveduras: *Candida albicans* ATCC- 76485, *C. albicans* – LM 122 , *Candida tropicalis*– ATCC 13803 *C. tropicalis*- LM 13; e de bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC- 13150, *S. aureus* LM-17, *S. epidermidis* ATCC- 12228, *S. epidermidis* LM- 12 e *Pseudomonas aeruginosa* LM- 12.

As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal da Paraíba. As mesmas foram mantidas em meios de cultura apropriados, Agar Sabouraud Dextrose- ASD para leveduras; e Agar Nutriente- AN para bactérias (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4°C e a 35 °C.

A suspensão dos microrganismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10⁶ UFC/mL

(NCCLS 2000; HADACECK; GREEGER, 2000; NCCLS, 2000; CLEELAND; SQUIRES, 1991).

4.5.3 Meios de Cultura

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados em Caldo RPMI 1640 com glutamina e sem bicarbonato (SIGMA-ALDRICH®) para leveduras; e Caldo Nutriente- CN para bactérias (DIFCO LABORATORIES/France/USA). Os meios foram preparados e usados conforme as instruções do fabricante.

4.5.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microtitulação contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 µL do meio líquido RPMI 1640 (leveduras) ou CN (bactérias) duplamente concentrado. Posteriormente, 100 µL dos produtos solubilizados foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 32 µg/mL, de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo dos microrganismos nas cavidades, onde cada coluna da placa referiu-se, especificamente, a uma cepa.

Foi feito controle de crescimento do microrganismo no meio de cultura; e com antifúngico nistatina (100UI) para leveduras; e cloranfenicol (100 µg/mL) para bactérias. As placas foram seladas e incubadas a 35°C por 24 – 72 horas. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano verificado nas cavidades, quando comparado com o crescimento controle. No ensaio biológico com as bactérias, após 24 h de incubação, foi adicionado 20µL de solução do corante resazurina a 0,01 % (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução (MANN; MARKAN, 1998). Após mudança de coloração do corante (azul para vermelho), considerou-se como indicador de crescimento microbiano; e se a cor permanece azul, significa a ausência de crescimento microbiano. E foi considerada como CIM, a menor

concentração do produto capaz de inibir o crescimento da cepa ensaiada, verificado por uma não mudança da coloração do corante indicador.

Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média geométrica dos valores de CIM obtidas nos dois ensaios (CLEELAND; SQUIRES, 1991; ELOFF, 1998; SOUZA et al., 2007).

A atividade biológica do produto foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes critérios: 50-500 µg/mL= excelente/ótima atividade; 600-1500 µg/mL= moderada atividade; > 1500 µg/mL=produto inativo (MITCHER et al., 1972; ALLIGIANAIS et al.; 2001; HOLETZ et al.; 2002; HOUGHTON et al.; 2007).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SCREENING QUÍMICO

Os extratos foram submetidos à triagem fitoquímica preliminar para detecção das principais classes de metabólitos secundários através de reações químicas que resultam no desenvolvimento de coloração e/ou precipitado, característico para cada classe de substância.

5.1.1 Screening fitoquímico de *Caulerpa mexicana*

A triagem fitoquímica preliminar do extrato etanólico bruto (E.E.B) de *Caulerpa mexicana* revelou a presença de compostos fenólicos: alcaloides, taninos, esteroides e saponinas (Tabela 1).

Tabela 1: Análise fitoquímica preliminar do extrato etanólico bruto de *Caulerpa mexicana*

| E.E.B de <i>Caulerpa mexicana</i> | |
|-----------------------------------|------------|
| Classes Químicas | Resultados |
| Alcaloides | +++ |
| Esteroides | + |
| Taninos | ++ |
| Flavonoides | Negativo |
| Saponina | + |

5.1.2 Screening fitoquímico de *Bryopsis pennata*

A triagem preliminar realizada com o EEB de *Bryopsis pennata* revelou a presença de substâncias polifenólicas, os flavonoides (Tabela 2), sendo ausente os demais compostos testados.

Tabela 2: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de *Bryopsis pennata*

| E.E.B de <i>Bryopsis pennata</i> | |
|---|-------------------|
| Classes Químicas | Resultados |
| Alcaloides | Negativo |
| Esteroides | Negativo |
| Taninos | Negativo |
| Flavonoides | +++ |
| Saponina | Negativo |

5.1.3 Screening fitoquímico de *Hypnea musciformes*

A triagem realizada com o extrato bruto da alga vermelha *Hypnea musciformes* revelou a presença de esteroides, taninos e saponinas (Tabela 3), não tendo sido detectada a presença de alcaloides ou flavonoides.

Tabela 3: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de *Hypnea musciformes*

| E.E.B de <i>Hypnea musciformes</i> | |
|---|-------------------|
| Classes Químicas | Resultados |
| Alcaloides | Negativo |
| Esteroides | + |
| Taninos | + |
| Flavonoides | Negativo |
| Saponina | + |

5.1.4 Screening fitoquímico de *Bryothamnion triquetrum*

Os testes realizados com o extrato da alga *Bryothamnion triquetrum* foram positivos para a presença dos compostos esteroides, flavonoides e saponinas (Tabela 4).

Tabela 4: Análise fitoquímica preliminar no extrato etanólico bruto de *Bryothaminion triquetrum*

| E.E.B de <i>Bryothaminion triquetrum</i> | |
|---|-------------------|
| Classes Químicas | Resultados |
| Alcaloides | Negativo |
| Esteroides | + |
| Taninos | Negativo |
| Flavonoides | ++ |
| Saponina | ++ |

5.1.5 Screening químico de *Ircinia felix*

Após análise do extrato da esponja marinha *Ircinia felix* puderam ser observadas as classes de substâncias esteroides, flavonoides e saponinas (Tabela 5).

Tabela 5: Análise química preliminar no extrato etanólico bruto de *Ircinia felix*

| E.E.B de <i>Ircinia felix</i> | |
|--------------------------------------|-------------------|
| Classes Químicas | Resultados |
| Alcaloides | Negativo |
| Esteroides | ++ |
| Taninos | Negativo |
| Flavonoides | ++ |
| Saponina | +++ |

5.2 ESTUDOS DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA E ANTIBACTERIANA

Os resultados dos ensaios de atividade antifúngica dos extratos testados estão registrados na Tabela 6. As espécies de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* e *P. aeruginosa* apresentaram-se resistentes aos extratos de *Caulerpa mexicana*, *Hypneia musciformes*, *Bryopsis pennata* e de *Ircinea felix* nas contrações de 1024 até 64 µg/mL.

Tabela 6: Concentração inibitória mínima- CIM ($\mu\text{g/mL}$) dos extratos testados sobre leveduras e bactérias, pela técnica de microdiluição.

| Microrganismos | Extratos Etanólicos Brutos | | | | |
|--|----------------------------|-----------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| | <i>C. mexicana</i> | <i>H.musciiformes</i> | <i>B.pennata</i> | <i>B.triquetrum</i> | <i>I. felix</i> |
| <i>C. albicans</i> (ATCC- 76645) | R | R | R | R | R |
| <i>C. albicans</i> (LM- 122) | R | R | R | R | R |
| <i>C. tropicalis</i> (ATCC- 13803) | R | R | R | 256 | 512 |
| <i>C. tropicalis</i> (LM-6 13) | R | R | R | 256 | 512 |
| <i>S. aureus</i> (ATCC- 13150) | R | R | R | R | R |
| <i>S. aureus</i> (LM- 177) | R | R | R | R | R |
| <i>S. epidermidis</i> (ATCC- 12228) | R | R | R | 512 | 512 |
| <i>P. aeruginosa</i> (LM- 12) | R | R | R | 512 | 512 |

***R= Resistente**

Os extratos de *B. triquetrum* e *Ircinea* produziram inibição sobre o crescimento das duas cepas de *C. tropicalis*, *S. epidermidis* e de *P. aeruginosa*, onde a CIM ficou estabelecida entre 256 a 512 $\mu\text{g/mL}$. Portanto, os resultados podem ser considerados de moderada atividade biológica, levando em consideração os parâmetros estabelecidos por Mitcher et al., 1972; Holetz et al., 2002; Houghton et al., 2007.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O isolamento de produtos naturais é um desafio a ser realizado pela comunidade científica, uma vez que o uso das espécies marinhas para fins terapêuticos é crescente. As análises químicas forneceram informações relevantes à cerca da presença de metabólitos secundários nas algas e esponja analisadas, para que assim possa chegar ao isolamento de princípios ativos importantes na produção de novos fármacos. Os resultados obtidos na realização do screening condizem com os dados analisados durante a revisão bibliográfica previamente realizada.

Diante dos resultados apresentados em relação ao perfil da atividade antifúngica podemos concluir que os extratos de *B. triquetrum* e *Ircinia felix* apresentaram atividade bastante satisfatória. Dessa forma é de suma importância que novos testes sejam realizados visando uma possível utilização desses extratos para o desenvolvimento de novos medicamentos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M. R.; CAMPOS-TAKAKI; KOENING, M. L. Detection of antimicrobial activity in marine seaweeds. **Revista Instituto de Antibióticos**, v. 21, p. 127-138, 1983.

ALLIGIANAIS, N.; KALPOTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINOU, I. B. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.40, p.4168-4170, 2001.

ALMEIDA, A. M. P.; BERLINCK, R.G .S Alcaloides alquilpiridínicos de esponjas marinhas. **Química Nova**, v. 20 (2), p. 170-185, 1997.

ALVES, M. G. C. F.; DORE, C. M. P. G.; CASTRO, A. J. G.; NASCIMENTO, M. S.; CRUZ, A. K. M.; SORIANO, E. M.; BENEVIDES, N. M. Barros.; LEITE, E. L. Antioxidant, cytotoxic and hemolytic effects of sulfated galactans from edible red alga *Hypnea musciformis*. **Journal of Applied Physiology**, v. 24, p. 1217-1227, 2012.

AMICO, V.; ORIENTE, G.; PIATTELLI, M.; TRINGALI, C.; FATTORUSSO, E.; MAGNO, S.; MAYOL, L. Caulerpenyne, an unusual sesquiterpenoid from the green alga *Caulerpa prolifera*. **Tetrahedron Letters**, v. 38, p. 3593-3596, 1978.

AMSLER, C. D. **Algal Chemical Ecology**. Springer: Berlin, 2008.

ANJANEYULU, A. S. R. ; PRAKASHI, C. V. S.; MALLAVADHANI, U. V. Sterols and terpenes of the marine green algal species *Caulerpa racemosa* and *Codium decorticatum*. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 68 8, p. 480, 1991.

ARA, J.; SULTANA, V.; EHTESHAMUL-HAQUE, S.; QASIM, R.; AHMAD, V. U. Cytotoxic activity of marine macro-algae on *Artemia salina* (Brine Shrimp). **Phytother Res**, v. 13 (4), p. 304-307, 1999.

ARECES, A.J.; MARTÍNEZ-IGLESIAS, J.C. Dinámica, estacionalidad, y efectos de la epifauna colonizadora sobre el cultivo de la agarófita *Bryothamnion triquetrum* (Gmelin) Howe. **Avicennia**, v. 10, p. 43-59, 1993.

B.BUCHANAN, Bob. **Biochemistry & Molecular Biology of Plants**. Eua: American Society Of Plant Physiologists, 2000.

BABU, J. M.; MATHUR, H. H.; TRIVEDI, G. K.; An hydroxyl diketosteroid from the marine red alga *Hypnea musciformes*. **Phytochemistry**, v. 29 (6), p. 2029-2031, 1990.

BARREIRO, e Liezer J.; BOLZANI, V Anderlan da Silva. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, p.679-688, 9 abr. 2009.

BITENCOURT, Mariana Angelica Oliveira et al. Aqueous and methanolic extracts of *Caulerpa mexicana* suppress cell migration and ear edema induced by inflammatory agents. **Marine drugs**, v. 9, n. 8, p. 1332-1345, 2011.

BLACMAN, A. J.; WELLS, R. J. Flexilin and tritarin, terpene 1,4-diacetoxy 1,3-dienes from two *Caulerpa* species. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p. 3063-3064, 1978.

Bolin, B.; Degens, E. T.; Duvigneau, D. P. & Kemp, S. The global biogeochemical carbon cycle. *In* Bolin, B.; Degens, E. T.; Kemp, S. & Ketner, P. (eds.), **The global carbon cycle**. Wiley & Sons. New York, USA. 1 - 53 p, 1977.

BOTANY. University of Hawaii at Manoa. **Algae: invasive Alien Hypnea musciformes**. J. V. Lamouroux 1813, 2001.

BRAZ-FILHO, R. Química de produtos naturais: importância, interdisciplinaridade, dificuldades e perspectivas. A peregrinação de Pacatupano. *Química Nova*, 17(5), 1994.

Brown, B. E. & Ogden, J. C. Coral bleaching. *Scielo. Amer.*, **268**: 64 – 70, 1993.

CALVETE, J. J.; COSTA, F. H. F.; SAKER-SAMPAIO, S.; MURCIANO, M. P. M.; NAGANO, C. S.; CAVADA, B. S. The amino acid sequence of the agglutinin isolated from the red marine alga *Bryothamnion triquetrum* defines a novel lectin structure. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 57, p. 343–350, 2000. **Marine Drugs**, 10, 1977-1992, 2012.

CAVALCANTE-SILVA, L. H. A.; MATTA, C. B. B.; ARAÚJO, M. V.; BARBOSA-FILHO, J. M.; LIRA, D. P.; SANTOS, B. O. S.; MIRANDA, G. E. C.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Crude Methanolic Extract of Red Alga *Bryothamnion triquetrum*. **Marine Drugs**, v. 10, p. 1977-1992, 2012.

CAVALCANTE-SILVA, Luiz Henrique Agra et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of crude methanolic extract of red alga *Bryothamnion triquetrum*. **Marine drugs**, v. 10, n. 9, p. 1977-1992, 2012.

CHEN, C. Y. Biosynthesis of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) from red alga *Bangia atropurpurea*. **Water Research**, v. 38, p. 1014–1018, 2004.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. Evalution of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Willians & Wilkins, p. 739-788, 1991.

COSTA-LOTUFO, L. V.; WILKE, D. V.; JIMENEZ, P. C. & EPIFANIO, R. A. Organismos Marinhos como fonte de novos fármacos: Histórico & Perspectivas. **Química Nova**, v. 32, p. 3, 2009.

COSTA-LOTUFO, Letícia Veras et al. A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual de**

Quimica, Brasil, v. 1, n. 2, p.47-58, 30 ago. 2010. Disponível em: <<http://www.uff.br/rvq>>. Acesso em: 29 jan. 2014.

DRESCH, R. R. et al. Detecção de atividade lectínica e atividade hemolítica em extratos de esponjas (Porifera) nativas da costa atlântica do Brasil. **Rev Bras Farmacogn**, v. 15, p. 16-22, 2005.

DUQUE, C., BONILLA, A., BAUTISTA, E., and ZEA, S. Exudation of low molecular weight compounds (thiobismethane, methyl isocyanide, and methyl isothiocyanate) as possible chemical defense mechanism in the marine sponge *Ircinia felix*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29(5), p. 459-467, 2001.

ECHAVARRIA, B.;FRANCO, A.; MARTINEZ, A. Evaluation of antioxidant activity and determination of phenolic compounds content in extracts from Colombian Caribbean macroalgae. **Vitae**, v.16 (1), 2009.

ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bactéria. **Planta Medica**, v. 64, p. 711-713, 1978.

EMURA, C.; HIGUCHI, R.; MIYAMOTO, T. Irciniasulfonic acid B, a novel taurine conjugated fatty acid derivative from a Japanese marine sponge, *Ircinia sp.* **Tetrahedron**, v. 62, p. 5682–5685, 2006.

FELÍCIO, R.; DEBONSI, H. M.; YOKOYA, N. S. 4-(hidroximetil)-benzenossulfonato de potássio: metabólito inédito isolado da alga marinha *Bostrychia tenella* (RHODOMELACEAE, CERAMIALES). **Quim. Nova**, Vol. 31, No. 4, 837-839, 2008.

FELÍCIO, Rafael de; OLIVEIRA, Ana Ligia Leandrini de; DEBONSI, Hosana Maria. Bioprospecção a partir dos oceanos: conectando a descoberta de novos fármacos aos produtos naturais marinhos. **Ciência e Cultura**, v. 64, n. 3, p. 39-42, 2012.

FERNANDEZ, L. E.; VALIENTE, O. G.; GARCIA, R.; CASTRO, H. V.; MACHYTKA, D.; SOLDOS-MADYA, V.; NESZMÉLYI, A. A ¹H- and ¹³C-n.m.r. study of an agar

polysaccharide from *Bryothamnion tfitquetfum*. **Carbohydrate Research**, v. 163, p. 143-147, 1987.

GAO, Jiangtao; HAMANN, Mark T. Chemistry and biology of kahalalides. **Chemical reviews**, v. 111, n. 5, p. 3208-3235, 2011.

GRANATO, Ana Claudia et al. Produtos naturais das esponjas marinhas *Aaptos* sp., *hymeniacidon* aff. *heliophila*, e do nudibranquio *doris* aff. *Verrucosa*. **Quimica Nova**, v. 23, n. 5, p. 595, 2000.

GUIRY, M. D.; GUIRY, G.M. **AlgaeBase**. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway. Disponível em: <http://www.algaebase.org>. Acesso em: 08de janeiro de 2013.

HADACEK, F. GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v. 11, p. 137-147, 2000.

HAJDU, E.; PEIXINHO, S.; FERNANDEZ, J. C.C. Esponjas marinhas da Bahia **Museu Nacional**, 2011.

HANDLEY, J. T.; BLACKMAN, A. J. Monocyclic diterpenes from the marine alga *Caulerpa trifaria* (Chlorophyta). **Australian Journal of Chemistry**, v. 53(1), p. 67-71, 2001.

HAYEE-MEMON, A.; SHAMEEL, M.; USMANGHANI, K.; AHMAD, M.; AHMAD, V. U. PHYTOCHEMICAL EXAMINATION OF *HYPNES VALENTIAE* (GIGARTINALES, RHODOPHYTA). **Pakistan Journal of Botany**, v. 23 (1), 1991.

HOLETZ, F. B.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HORTA, P.A. Considerações sobre a distribuição e origem da flora de macroalgas brasileiras. **Hoehnea**, v. 28, n. 3, p. 243-265, 2001.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

IMPELLIZZERI, G.; MANGIAFICO, S.; ORIENTE, G.; PIATTELLI, M.; SCIUTO, S.; FATTORUSSO, E.; MAGNO, S.; SANTACROCE, C.; SICA, D.; CONSTITUENTS OF RED ALGAE. PART I. AMINO ACIDS AND LOW MOLECULAR WEIGHT CARBOHYDRATES OF SOME MARINE RED ALGAE. JOLY, Carlos A. et al. Diagnóstico da pesquisa em biodiversidade no Brasil. *Revista USP*, n. 89, p. 114-133, 2011

JOLY, Carlos A. et al. Diagnóstico da pesquisa em biodiversidade no Brasil. **Revista USP**, n. 89, p. 114-133, 2011.

JUNIOR, Vidal Haddad. Animais aquáticos de importância médica no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 5, p. 591-597, 2003.

KELECOM, A. Marine Natural products in Brazil. Part1. Isolation and structural determination. **Ciência e Cultura - Journal of the Brazilian Association for the advancement of science**, v.49, n5/6, p. 321-330, 1997.

KEVEKORDES, K.; HOLLAND, D.; HAUBNER, N.; JENKINS, S.; KOSS, R.; ROBERTS, S.; RAVEN, J.A.; SCRIMGEOUR, C.M.; SHELLY, K.; STOJKOVIC, S.; BEARDALL, J. Inorganic carbon acquisition by eight species of *Caulerpa* (Caulerpaceae, Chlorophyta). **Phycologia** v. 45, p. 442-449, 2006.

KHOTIMCHENKO, S. V. Fatty Acid Composition of Green Algae of the Genus *Caulerpa*. **Botanica Marina**, v. 38 (6), p. 509-512, 1995.

LHULLIER, C. Triagem de macroalgas bênticas do litoral de Santa Catarina Biomonitorado pelo ensaio de letalidade para larvas de *Artemia salina* e investigação fitoquímica de *Pterocladia capilacea*, 2005.

LIMA, R. F. Red marine alga *Bryothamnion triquetrum* lectin induces endothelium-dependent relaxation of the rat aorta via release of nitric oxide. **Journal of Pharmacology**, v. 56, p. 1415-1421, 2004.

LIRA, D.P. Constituintes químicos e atividade biológica de organismos marinhos: *Caulerpa mexicana*, *Bryothamnion triquetrum*, *Hypnea musciformis* e *Ircinia felix*. **Tese da Universidade Federal da Paraíba**. 2013.

LUCENA, L. A. F.; KANAGAWA, A. I.; MARTINS, G. J. M.; TARGINO, C. H.; MIRANDA, G. E. C.; HORTA, P. A. Levantamento da Flora do Infralitoral do Município de Pitimbu, Litoral Sul do Estado da Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5(2), p. 585-587, 2007.

MACHADO, FL da S. et al. Atividade biológica de metabólitos secundários de algas marinhas do gênero *Laurencia*. **Rev Bras Farmacogn**, v. 20, n. 3, p. 441-452, 2010.

MAIA, R. M.; MOURA, C. W. N.; BISPO, V. S.; SANTOS, J. L. A.; SANTANA, R. S.; MATOS, H. R. Avaliação do sequestro do óxido nítrico (NO) pelo extrato metanólico da alga *Bryothamnion triquetrum* (Gmelin) Howe. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20(4), p. 489-493, 2010.

MANN, C. M.; Markham, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. *Journal of Applied Microbiology*, v.84, p.538-544, 1998.

MARINHO-SORIANO, E.; PINTO, E.; YOKOYA, N. S.; COLEPICOLO, P.; TEIXEIRA, V. L.; YONESHIGUE-VALENTIN, Y. Avanços na pesquisa de bioativos de algas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21(2), 2011.

MATOS FJ. Introdução à fitoquímica experimental. 2.ed. Fortaleza: Edições UFC; 1997. 141p. MENDES, G. S.; BRAVIN, I. C.; Yoneshigue-Valentin, Y.; YOKOYA, N. S.; VILLELA, M. T. Anti-HSV activity of *Hypnea musciformis* cultured with different phytohormones **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22(4), p. 789-794, 2012.

MENDES, G. S.; BRAVIN, I. C.; Yoneshigue-Valentin, Y.; YOKOYA, N. S.; VILLELA, M. T. Anti-HSV activity of *Hypnea musciformis* cultured with different phytohormones **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22(4), p. 789-794, 2012.

MENESES, P.; NAVARRO, J. N.; T.GLONEK. ALGAL PHOSPHOLIPIDS BY ^3P NMR: COMPARING ISOPROPANOL PRETREATMENT WITH SIMPLE CHLOROFORM/METHANOL EXTRACTION. Int. **Journal of Biochemistry**, v. 25, (6), p. 903-910, 1993.

MITSCHER, L. A.; LEU, R. P.; WU, N. W.; BEAL, J. L.; WHITW, R. Anticicrobial agents from higher plants I: Introduction, rationale and methodology. **Llodya**, v.35, n.2, p.157-166, 1972, 1972

Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, Saludes JP. Drug development from marine naturalproducts. *Nat Rev Drug Disc* 8: 69-85, 2009.

MONTANARI, Carlos Alberto; BOLZANI, Vanderlan da S.. PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS BASEADO EM PRODUTOS NATURAIS. **Quimica Nova**, Brasil, v. 24, n. 1, p.105-111, jan. 2001.

MUNRO, M. H. G.; BLUNT, J. W.; **Marine Literatura DataBase (MarinLit)**, University of Canterbury, New Zealand, 2009.

MURICY, Guilherme et al. Filo Porifera. **Biodiversidade Bentônica da região central da Zona Econômica Exclusiva brasileira (HP Lavrado & BL Ignacio, eds.)**. Museu Nacional, Rio de Janeiro, p. 109-145, 2006.

NAKAMURA, H.; YAMAGUCI, S.; HAYASHI, T.; BABA, M.; OKADA, Y.; TANAKA, J.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; OKUYAMA, T. Studies on the biological activities of marine algae(III). Antitumor promoting activity and inhibitory effect of aldose reductase. **Natural Medicine**, v. 51 (2), p. 162-169, 1997.

NAQVI, S. H.; KILIAN, M. S. Y.; VOHORA, S. B. Anti-bacterial, antifungal and antihelmintic investigations on Indian medicinal plants. **Fitoterapia**, v. 62, n. 3, p. 221-228, 1991.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS-NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7 ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.

NOVOA, A. V., MOTIDOME, M.; MANCINI-FILHO, J.; LINARES, A. F.; TANAE, M. M.; TORRES, L. M. B.; LAPA, A. J. Actividad antioxidante y ácidos fenólicos del alga marina *Bryothamnion triquetrum* (S.G.Gmelim) Howe. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37(3), p. 373-382, 2001.

OLIVEIRA, E. C. et al. Algas e angiospermas marinhas bênticas do litoral brasileiro: diversidade, exploração e conservação. In: **Workshop sobre avaliação e ações prioritárias para conservação da biodiversidade das zonas costeira e marinha. Relatório Técnico. Ministério do Meio Ambiente, Brasília, Brasil.** 2002.

OLIVEIRA-CARVALHO, M. F. Taxonomia, distribuição geográfica e filogenia do gênero *Codium stackhouse* (Bryopsidales-Bhlorophyta) no litoral brasileiro. **Tese do Programa de Pós-Graduação em Botânica (PPGB) da Universidade Federal Rural de Pernambuco**, 2008.

OLIVEIRA-CARVALHO, M. F.; PEREIRA, S. M. B.; ZICKEL, C. S. Florística e distribuição espaço-temporal das clorofíceas bentônicas em trechos recifais do litoral norte do Estado de Pernambuco – Brasil. **Hoehnea** 30 (3), p. 201-212, 2003.

PATRÍCIO, Clara. Estudo de extractos de uma esponja marinha com actividade neurobiológica. 2011.

PAUL, V. J.; FENICAL, W. Diterpenoid metabolites from pacific marine algae of the order Caulerpales (Chlorophyta). **Phytochemistry**, v. 24 (10), p. 2239-2243, 1985.

PAWLIK, J. R.; MCFALL, G.; ZEA, S. DOES THE ODOR FROM SPONGES OF THE GENUS *Ircinia* PROTECT THEM FROM FISH PREDATORS? **Journal of Chemical Ecology**, v. 28(6), p. 1103-1115, 2002.

PEREZ, R. M.; AVILA, J. G.; PEREZ, S.; MARTINEZ, A.; MARTINEZ, G. Antimicrobial activity of some american algae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 29 (1), p. 111-116, 1990.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25(1), p. 45-61, 2002.

PINTO, Angelo C.. O brasil dos viajantes e dos exploradores e a química dos produtos naturais. **Quimica Nova**, Brasil, v. 18, n. 2, p.608-616, 4 set. 1995.

PREMANATHAN, M.; KATHIRESAN, K.; CHANDRA, K.; BAJPAI, S. K. In vitro anti-vaccinia virus activity of some marine plants. **Journal of Medical Research**, v. 99(5), p. 236-238, 1994.

PREMANTHAN, M.; KATHIRESAN, K.; CHANDRA, K. Antiviral evaluation of some marine plants against semliki forest virus. **International Journal of Pharmacology**, v. 33 (1), p. 75-77, 1995.

PUPO, Mônica Tallarico; GALLO, Margareth Borges Coutinho; VIEIRA, Paulo Cezar. BIOLOGIA QUÍMICA: UMA ESTRATÉGIA MODERNA PARA A PESQUISA EM PRODUTOS NATURAIS. **Quimica Nova**, Brasil, v. 30, n. 6, p.1446-1455, jan. 2007.

RASHID, M. A.; GUSTAFSONB, K. R.; BOYDB, M. R. New chondropsin macrolide lactams from marine sponges in the genus *Ircinia*. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 1623–1626, 2001.

RIBEIRO, S. M. Ecologia química de esponjas marinhas: multifuncionalidade, variação congênica, intrapopulacional, latitudinal e estádios de vida. **Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biologia Marinha da Universidade Federal Fluminense**, 2008.

ROCHA, Fabíola Dutra et al. Produtos naturais de algas marinhas e seu potencial antioxidante. **Rev Bras Farmacogn**, v. 17, p. 631-639, 2007.

SANTOS, George Joaquim Garcia; PINHEIRO, Ulisses dos Santos; RAZERA, Julio César Castilho. Ensino do Filo Porifera em região de espongiofauna: o ambiente imediato em aulas de Ciências. **Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências**, v. 12, n. 3, p. 193-205, 2013.

SCHENKMAN, R. P. F. *Hypnea musciformis* (Rhodophyta): influência ecológica sobre o crescimento. **Journal of Phycology**, v. 25, 1989.

SCHWEDE, J. G.; CARDELLINA II, J. H.; GRODE, S. H.; JAMES JR, T.R.; BLACKMAN, A. J. Distribution of the pigment caulerpin in species of the green alga *Caulerpa*. **Phytochemistry**, v. 26(1), p. 155-158, 1987.

SILVA, N. L. A. da; MIRANDA, F. A. A.; CONCEIÇÃO, G. M. da. Triagem Fitoquímica de Plantas de Cerrado, da Área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. **Scientia Plena**, Brasil, v. 6, n. 2, p.1-17, 20 jan. 2010. Disponível em: <www.scientiaplenu.org.br>. Acesso em: 15 jan. 2014.

SILVA, P. C.; BASSON, P. W.; MOE, R. L. Catálogo das algas marinhas bentônicas do Oceano Índico. **Botânica** v. 79, 1996.

SOUSA, M. B.; PIRES, K. M. S.; ALENCAR, D. B.; SAMPAIO, A. H.; SAKER-SAMPIO, S. α -, β -caroteno e α -tocoferol em algas marinhas in natura α - and β -carotene, and α -tocopherol in fresh seaweeds. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28(4), p. 953-958, 2008.

SOUTH, G.R.; WHITTICK, A. Introduction to Phycology, First publication. Blackwell Scientific Publications, **Oxford**. 341pp, 1987.

SOUZA, E. L.; STAMFORD, T. L. M.; LIMA, E. O.; TRAJANO, V. N. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control**, v. 18, n. 5, p. 409-413, 2007.

SOUZA, Marta Maria Caetano de. Avaliação dos efeitos renais e vasculares das lectinas das algas *Caulerpa cupressoides* e *Pterocladia capillacea*. 2013.

SRIDHAR, P.; LAKSHMI, V. V.; POLASA, H. REDDY, V. S.; RAO, C. P.; SRIMANNARAYANA, G. Biological activity of some marine algal extracts. **Indian Journal of Marine Sciences**, v. 13(2), p. 90-91, 1984.

STAM, W. T.; OLSEN, J. L.; ZALESKI, S. F.; MURRAY, S. N.; BROWN, K. R.; WALTERS, L. J. A forensic and phylogenetic survey of *Caulerpa* species (Caulerpales, Chlorophyta) from the Florida coast, local aquarium shops, and e-commerce: establishing a proactive baseline for early detection. **Journal of Phycology**, v. 42, p. 1113-1124, 2006.

TAKADA, N.; SATO, H.; SUENAGA, K.; ARIMOTO, H.; YAMADA, K.; UEDA, K.; Uemura, D. Isolation and Structures of Haterumalides NA, NB, NC, ND, and NE, Novel Macrolides from an Okinawan Sponge *Ircinia* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 40, p. 6309-6312, 1999.

TAYLOR, W. R. Marine algae of the eastern tropical and subtropical coasts of the Americas. Ann Arbor: **The University of Michigan Press**, 1960.

TEIXEIRA, Valéria L. Produtos Naturais de Algas Marinhas Bentônicas. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, p. 343-362, 2012.

TEIXEIRA, Valéria L.; KELECOM, Alphonse; GOTTLIEB, Otto R. Produtos naturais de algas marinhas. **Quim Nova**, v. 14, p. 83-90, 1991.

THANGAM, T. S.; KATHIRESAN, K. Repellency of marine plant extracts against the mosquito *aedes aegypti*. **International Journal of Pharmacology**, v. 31(3), p. 321-323, 1993.

TITTLE, I.; NETO, A. I. "*Expedição Açores 1989*": **Algas marinhas Benthic (algas) registrou do Faial e do Pico**, v. 12, 1994.

VIDAL, A. Composición química y actividad antioxidante del alga marina roja *Bryothamnion triquetrum* (S.G.Gmelin) Howe. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 509-600, 2006.

VIDOTTI, E. C.; ROLLEMBERG, M. C. E. Algas: da economia nos ambientes aquáticos à bioremediação e à química analítica. **Química Nova**, Vol. 27, No. 1, 139-145, 2004.

VIEGAS JUNIOR, Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J.. OS PRODUTOS NATURAIS E A QUÍMICA MEDICINAL MODERNA. **Química Nova**, Brasil, v. 29, n. 2, p.326-337, 20 jan. 2006.

WAGNER, Alessandra; POVALUK, Maristela. Fauna silvestre predominante na área de preservação permanente da Universidade do Contestado- UnC Campus Universitário de Mafra **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 2, n. 2, p. 3-19, 2013.

WOUNG-LEUNG, Y. L. Antimicrobial activities of some Hon-Kong plants used in chinese medicine. **Fitoterapia**, v. 69, n.1, p. 11-16, 1988.

WYNNE, M.J. A checklist of benthics marine algae of the tropical and subtropical western Atlantic: first revision. **Nova Hedwigia Beiheft** v. 129, p. 1-152, 2005.

XAVIER, Joana. Esponjas marinhas: dos fundos oceânicos aos fármacos. 2011.

XU, S. H.; CEN, Y. Z.; ZENG, L. M. Isolation and identification of red prisms from *Caulerpa sertularioides*. **Huaxue Shijie**, v. 20(5), p. 265-266, 1998.

ZUBIA, M. Antioxidant activities in tropical marine macroalgae from the Yucatan Peninsula, México. **Journal of Applied Phycology**, v. 19, p. 449-458, 2007.

